

Inzidenz und klinische Relevanz von (supra-) ventrikulären Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit Follow-up- Untersuchung mittels EKG

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereiches Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Anja Ecke
aus Karl-Marx-Stadt (jetzt Chemnitz)

Gießen, 2017

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik II

Direktor: Prof. Dr. med. Werner Seeger

der Justus- Liebig- Universität Gießen

1. Gutachter: Prof. Dr. Ghofrani

2. Gutachter: Prof. Dr. Bauer (vertreten durch Prof. Dr. Nef)

Tag der Disputation: 17.01.2018

Erklärung:

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht.

Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt.

Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert.

Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt.

Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Gießen, 04.06.2017

Anja Ecke

1. EINLEITUNG	1
1.1. Pulmonale Hypertonie.....	1
1.1.1. Definition.....	1
1.1.2. Klassifikation.....	3
1.1.3. Histologie.....	4
1.1.4. Pathophysiologie	4
1.1.5. Klinik	5
1.1.6. Diagnostik.....	6
1.1.6.1. Elektrokardiogramm.....	6
1.1.6.2. Röntgen Thorax	6
1.1.6.3. Transthorakale Echokardiographie.....	6
1.1.6.4. Sechs- Minuten- Gehtest	7
1.1.6.5. Lungenfunktion.....	7
1.1.6.6. Ventilations- Perfusionsszintigraphie	7
1.1.6.7. Computertomographie/ Magnetresonanztomographie	7
1.1.6.8. Rechtsherzkatheter	7
1.1.6.9. Diagnostischer Algorithmus.....	9
1.1.7. Therapie	10
1.1.7.1. Spezifische PH- Medikamente	10
1.1.7.2. Chirurgische Therapie.....	11
1.1.7.3. Therapie- Algorithmus.....	11
1.2. Elektrokardiogramm.....	12
1.2.1. Extremitätenableitung	12
1.2.1.1. Standardableitung nach Einthoven	12
1.2.1.2. Standardableitung nach Goldberger	13
1.2.1.3. Auswertung der Extremitätenableitungen	13
1.2.2. Brustwandableitungen nach Wilson	14
1.2.3. Auswertung eines physiologischen EKGs	14
1.3. Herzrhythmusstörungen.....	15
1.3.1. Einteilung.....	16
1.3.2. Herzrhythmusstörungen bei pulmonaler Hypertonie	17
2. FRAGESTELLUNG.....	19
3. METHODIK.....	20
3.1. Patientenkollektiv	20
3.2. Elektrokardiographie.....	20
3.3. Sechs- Minuten- Gehtest	20
3.4. Echokardiographie	21
3.5. Rechtsherzkatheter	21
3.6. Statistik- Datenauswertung	21
4. ERGEBNISTEIL.....	22

4.1. Patientencharakteristika	22
4.2. Apparative und klinische Untersuchung	23
4.2.1. EKG- Parameter (Daten der Grundgesamtheit, n=167).....	23
4.2.1.1. Messwerte der EKG- Parameter	23
4.2.1.2. Lagetyp	23
4.2.1.3. EKG- Parameter in Beziehung zur Ätiologie der PH	24
4.2.1.4. Morphologie der P- Welle	25
4.2.1.5. Herzrhythmusstörungen.....	25
4.2.1.6. Extrasystolen	25
4.2.2. Sechs- Minuten- Gehtest.....	25
4.2.3. Echokardiographische Parameter	26
4.2.4. Parameter des Rechtsherzkatheters	26
4.3. Antiarrhythmika	27
4.4. Herzrhythmusstörungen.....	27
4.4.1. Beziehung zum Alter	27
4.4.2. Beziehung zur Breite der P- Welle.....	27
4.4.3. Beziehung zur Ätiologie der PH	27
4.4.4. Beziehung zum Sechs- Minuten- Gehtest	28
4.4.5. Beziehung zu den echokardiographischen Parametern	29
4.4.6. Beziehung zu den Daten des Rechtsherzkatheters	30
4.5. Mortalitätsanalyse	30
4.5.1. Mortalität bezüglich der Ätiologie der PH	31
4.5.2. Mortalität bezüglich der EKG- Parameter	32
4.5.2.1. Mortalität bezüglich der Dauer der P- Welle.....	32
Multivariate Analyse.....	33
4.5.2.2. Mortalität bezüglich der Dauer des PQ- Intervalls	34
4.5.2.3. Mortalität bezüglich der Dauer des QRS- Komplexes.....	34
4.5.2.4. Mortalität bezüglich der Länge der QT- Zeit.....	34
4.5.2.5. Mortalität bezüglich der Länge der QTc- Zeit.....	35
4.5.3. Mortalität bezüglich Herzrhythmusstörungen	35
4.5.3.1. Überleben aller Patienten unabhängig von der Art der PH	35
4.5.3.2. Überleben der Patienten mit einer PH der Gruppe 1 und 4.....	36
5. DISKUSSION.....	38
5.1. Diskussion der Ergebnisse	38
5.1.1. Echokardiographie und Rechtsherzkatheter	39
5.1.2. EKG- Parameter	39
5.2. Diskussion der Methodik.....	41
5.2.1. Echokardiographie.....	41
5.1.2. Kardiale Magnetresonanztomographie.....	43
6. ZUSAMMENFASSUNG.....	45
7. ABSTRACT.....	46
8. LITERATUR.....	47
9. ANHANG.....	53

9.1. Abkürzungsverzeichnis	53
9.2. Abbildungsverzeichnis	55
9.3. Tabellenverzeichnis	56
9.4. Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.
9.5. Danksagung.....	57

1. Einleitung

1.1. Pulmonale Hypertonie

1.1.1. Definition

Bei der pulmonalen Hypertonie (PH) handelt es sich um eine Erkrankung, in deren Krankheitsverlauf es zu einer Druckerhöhung in den pulmonal- arteriellen Gefäßen kommt. Das hat wiederum eine pulmonal- arterielle Widerstandserhöhung, einen Lungengefäßumbau und eine sich daraus entwickelnde chronische Rechtsherzbelastung (Cor pulmonale), mit der Gefahr des Rechtsherzversagens und letalem Ausgang zur Folge [1]. Die PH ist eine chronische Erkrankung, welche zum gegenwärtigen Zeitpunkt in den meisten Fällen unheilbar ist [2].

Sie definiert sich als eine Erkrankung mit mittlerem pulmonal- arteriellem Druck (mPAP) von ≥ 25 mmHg bei der Untersuchung im Ruhezustand mittels Rechtsherzkatheters (manifeste PH). Während ein Druck von 14 ± 3 mmHg im Ruhezustand als physiologisch angesehen wird, ist ein Druck zwischen 21-24 mmHg in diesem Zusammenhang bis heute noch nicht abschließend geklärt. (Eine schlüssige Beantwortung dieser Frage muss deshalb Gegenstand weiterer Studien sein) [1].

Die idiopathische pulmonal- arterielle Hypertonie (IPAH) ist eine selten auftretende Erkrankung, mit einer Inzidenz von 1- 2 Neuerkrankungen pro 1 Million Menschen pro Jahr. Bei Assoziationen mit bereits vorhandenen Erkrankungen, wie z.B. Herz- oder Lungenerkrankungen, tritt diese Erkrankung aber deutlich häufiger auf [3].

Auch sind Frauen signifikant häufiger von der IPAH betroffen als Männer (1,7:1) [3–6]. Die Dauer bis zur Diagnosestellung wird negativ beeinflusst durch das Auftreten sehr unspezifischer Symptome, wie z.B. Luftnot, Angina- Pectoris- Beschwerden oder Schwindelanfälle. Deshalb betrug die Zeit bis zur Diagnosestellung 1997 zwei Jahre. Bei 10% der Patienten wurde die Diagnose 3 Jahre nach Symptombeginn noch nicht gestellt [3]. Die mittlere Überlebenszeit lag vor der Anwendung spezifischer Medikation bei 68% (1 Jahr), 48% (3 Jahre) und 34% (5 Jahre) [7]. Der Einsatz spezifischer medikamentöser Therapie führte dazu, dass die Überlebenszeiten auf 85% (1 Jahr) und 70% (3 Jahre) anstieg [8].

Die verschiedenen Gruppen der PH werden hinsichtlich ihrer prä- und postkapillären Genese unterschieden:

	Charakteristika		Herzminuten- volumen	Ätiologiegruppen der PH
	mPAP PAWP	DPG PVR		
Präkapilläre Form	≥ 25 mmHg ≤ 15 mmHg		normal bis erniedrigt	Gruppe I, III, IV, V
Postkapilläre Form	≥ 25 mmHg > 15 mmHg		normal bis erniedrigt	Gruppe II, V
Isolierte postkapilläre Form		< 7 mmHg und/ oder ≤ 3 WU		
kombinierte post- kapilläre und präkapilläre Form		≥ 7 mmHg und/oder > 3 WU		

Tabelle 1: Formen der PH, unterschieden in Hinblick auf die prä- bzw. postkapilläre Genese [1,9]

(mPAP = Mittlere pulmonal- arterieller Druck, PAWP = Pulmonal kapillarer Verschlussdruck, endexpiratorische Messung, DPG= diastolischer Druckgradient (diastolischer PAP – mittlerer PAWP); WU= Wood units, PVR= pulmonaler Gefäßwiderstand)

Während bei der präkapillären Form, bei normwertigem PAWP, der mPAP isoliert erhöht ist, zeigt sich bei der postkapillären Form eine Erhöhung des mPAP und des PAWP [1,9].

Die pulmonale Hypertonie der Gruppe II, als Folge einer Erkrankung des linken Herzens, ist ein häufiges Krankheitsbild. Dabei unterscheidet man systolische und diastolische Linksherzinsuffizienzen und Klappenerkrankungen, z.B. Mitralklappenstenose. Über eine Stauung im linken Herzen kommt es zu einer Druckerhöhung im pulmonal-venösen und im kapillaren System. Im Ergebnis steigt der pulmonal- arterielle Druck (PAP), genannt passive Komponente. Im Gegenteil dazu führt die reaktive Komponente über vaskuläre Umbauprozesse und präkapilläre Stenosen zur Druckerhöhung. Als Messwert wird der Druckgradient zwischen Pulmonalarterie und Pulmonalvene herangezogen (TPG= mPAP-mPCWP). Bei der passiven PH ist $TPG \leq 12$ mmHg, hingegen bei der reaktiven PH $TPG > 12$ mmHg [10]. Ein erhöhter PAP geht bei Erkrankungen des linken Herzens mit einer signifikant schlechteren Prognose einher [2].

1.1.2. Klassifikation

Die aktuelle Klassifikation der pulmonalen Hypertonie geht auf das 5. Weltsymposium in Nizza, im Jahre 2013 zurück und 2015 durch die ECS/ERS überarbeitet. [1,11].

Es werden 5 ätiologische Gruppen unterschieden, die in Tabelle 2 aufgelistet sind.

1. Pulmonal- arterielle Hypertonie (PAH)

- 1.1. Idiopathische (IPAH)
- 1.2. Hereditäre (HPAH)
 - 1.2.1. BMPR2,
 - 1.2.2. Unbekannte Mutation
- 1.3. Medikamenten- oder Drogen assoziiert
- 1.4. Assoziiert mit:
 - 1.4.1. Kollagenosen (CTD)
 - 1.4.2. HIV- Infektion
 - 1.4.3. Portale Hypertension
 - 1.4.4. Angeborene Herzfehler (CHD)
 - 1.4.5. Schistosomiasis

1'. Pulmonale veno- okklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonal- kapilläre Hämangiomatose (PCH)

- 1'.1. Idiopathisch
- 1'.2. Hereditär
 - 1'.2.1. EIF2AK4 Mutation
 - 1'.2.2. Andere Mutationen
- 1'.3. Medikamenten-, Drogen- oder Strahlenassoziiert
- 1'.4. Assoziiert mit:
 - 1'.4.1. Kollagenosen
 - 1'.4.2. HIV- Infektion

1''. Persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen

2. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung (PVH)

- 2.1. Systolische Funktion
- 2.2. Diastolische Funktion
- 2.3. Herzklappenerkrankung
- 2.4. angeborene/erworbene Einfluss- /Ausflußtraktobstruktionen des linken Herzen, angeborene Kardiomyopathien
- 2.5. angeborene/ erworbene Pulmonarvenenstenose

3. Pulmonale Hypertonie in Verbindung mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

- 3.1. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- 3.2. Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)
- 3.3. Andere pulmonale Erkrankungen mit gemischtem restriktiv-obstruktivem Muster
- 3.4. Schlafapnoe-Syndrom (SAS)
- 3.5. Erkrankung mit alveolärer Hypoventilation
- 3.6. Chronischer Aufenthalt in Höhenlagen
- 3.7. Pulmonale Entwicklungsstörungen

4. Pulmonale Hypertonie durch chronisch- thrombotisch und/oder embolische Krankheiten (CTEPH)

- 4.1. Pulmonale Hypertonie durch chronisch- thrombotische Krankheit
- 4.2. Andere Stenosen der Pulmonalarterien
 - 4.2.1. Angiosarkom
 - 4.2.2. Andere intravaskuläre Tumore
 - 4.2.3. Arterienentzündungen
 - 4.2.4. Angeborene Stenosen der Pulmonalarterien
 - 4.2.5. Parasiten (Echinokokkose)

5. Pulmonale Hypertonie aufgrund unklarer und/oder multifaktoriellen Mechanismen

- 5.1. Hämatologische Funktionsstörungen (chronische Eisennmangelanämie, myeloproliferative Erkrankung, Splenektomie)
- 5.2. Systemische Funktionsstörungen (Vaskulitis, Sarkoidose, Histiozytose X, Lymphangioleiomyomatose, Neurofibromatose)
- 5.3. Metabolische Funktionsstörungen (Glykogen-Speicherkrankheit, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankung)
- 5.4. Sonstige (Gefäßkompression von außen durch Tumoren, Lymphknoten, fibrosierende Mediastinitis, chronische Niereninsuffizienz/ Dialyse, segmentale PH)

Tabelle 2: Überarbeitete Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach Simonneau 2013 und modifiziert 2015 [1,11]

(BMP2= bone morphogenetic receptor type 2, HIV= human immunodeficiency virus; EIF2AK4: „eukaryotic-translation- initiation- factor- 2- alpha- kinase- 4)

1.1.3. Histologie

Beim Krankheitsbild der pulmonalen Hypertonie findet sich histologisch in den Pulmonalarterien eine Fibrosierung der Intima, eine Hypertrophie und Hyperplasie der Media durch glatte Muskelzellen und eine Proliferation der Adventitia durch Fibroblasten sowie Ablagerung von extrazellulärer Matrix (ECM) [13].

1.1.4. Pathophysiologie

Die PH ist die Folge einer Obstruktion der Pulmonalgefäße. Sie beruht auf erhöhter Vasokonstriktion, Remodelling der Gefäßwände, entzündlichen Prozessen und Thromben [12,13].

Es wird vermutet, dass die endotheliale Dysfunktion pathophysiologisch eine wichtige Rolle spielt, in Folge derer es zu einem Ungleichgewicht zwischen vasodilatatorischen, antiproliferativen Substanzen (z.B. NO, Prostazykline) und vasokonstriktorisches, proliferativen Substanzen (z.B. Thromboxan A2, Endothelin -1) kommt [14]. Im Ergebnis überwiegen die Vasokonstriktoren. Desweiteren findet man einen Überschuss an Wachstumshormonen, was bei fehlender oder zu geringer Inhibition zu einer Hypertrophie der glatten Muskelzellen und Proliferation von Endothelzellen führt [12].

Durch die oben genannten Faktoren und Prozesse kommt es letztlich zu einer Druckerhöhung im pulmonalen Kreislauf, welche im weiteren Verlauf zu einer

Druckbelastung im rechten Herzen führt. Dieses reagiert mit einer Hypertrophie (der Herzmuskelzellen), um dem erhöhten Druck standzuhalten. Ständig bestehende Druckbelastung mündet in einer Dilatation des rechten Herzens, dem sich daraus entwickeltem Vorwärtsversagen und letalem Ausgang. Eine mögliche Erklärung des Zusammenhangs zwischen PH und Herzrhythmusstörungen wird im Abschnitt 1.3. im nachfolgenden Text gegeben.

Die genaue Pathophysiologie ist bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend geklärt. Nach dem derzeitigen Wissensstand geht man von einer multifaktoriellen Genese aus.

1.1.5. Klinik

Die Symptome der PH sind unspezifisch, werden häufig fehlgedeutet oder aufgrund ihrer geringen Ausprägung nicht ernst genommen [15]. Das klinische Leitsymptom ist die Belastungsdyspnoe, deren Stadieneinteilung weitgehend der Klassifikation der Herzinsuffizienz (NYHA-Klassifikation) entspricht [16].

Funktioneller Schweregrad der pulmonalen Hypertonie	
Klasse I	Patienten mit PH ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu Dyspnoe, Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
Klasse II	Patienten mit PH mit einer geringen Einschränkung der üblichen körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führen zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit.
Klasse III	Patienten mit PH und deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
Klasse IV	Patienten mit PH und Ruhebeschwerden, damit Unfähigkeit irgendeiner körperlichen Belastungen ohne Beschwerden auszuführen. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt.

Tabelle 3: Funktionelle WHO- Einteilung der Schweregrade der PH [16]

Häufige Erstsymptome können sein [1]:

- Dyspnoe
- Müdigkeit/Abgeschlagenheit
- Thorakale Schmerzen
- Synkopen

Zu den weiteren Symptomen zählen Palpitation, Dysphonie, Hämoptyse, Anorexie, abdominale Blähungen, Beinödeme und Raynaud-Syndrom [15,16].

1.1.6. Diagnostik

Aufgrund der unspezifischen Symptome ist es wichtig, einen genauen und allgemein gültigen Algorithmus zur Diagnosestellung zu beachten [6,17]. In der heutigen Zeit sollten Patienten mit einem Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie in ein spezialisiertes Zentrum überwiesen werden (da in diesem ein multidisziplinäres Team zusammenarbeitet), um schnellstmöglich den Verdacht zu bestätigen bzw. zu widerlegen. Die Zeit bis zur Diagnosestellung beträgt im Schnitt 26 Monate. Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz, wie Halsvenenstauung, Lebervergrößerung, periphere Ödeme und Aszites sollten besondere Beachtung finden [15,18].

1.1.6.1. Elektrokardiogramm

Das Elektrokardiogramm (EKG) ist ein wichtiges Instrument in der PH- Diagnostik. Im frühen Stadium der Erkrankung finden sich kaum spezifische Auffälligkeiten, wohingegen bei 83% der Patienten mit einer behandlungsbedürftigen PH sich pathologische Befunde zeigen [2]. Zeichen der Rechtsherzhypertrophie, z.B. Rechts- bzw. überdrehter Rechtstyp (79% der Patienten), inkomplette oder komplette (Rechts-)Schenkelblöcke oder charakteristische, schaufelartige ST- Streckensenkungen [2], sind bei 87% der Patienten in einer anderen Kohorte beschrieben [19]. Wegen mangelnder Sensitivität und Spezifität ist das EKG zur alleinigen Feststellung der Diagnose aber nicht geeignet [1,19].

1.1.6.2. Röntgen Thorax

Ein weiteres Basisdiagnostikum ist die Röntgenaufnahme des Thorax in 2 Ebene [16]. Bei 90% der Betroffenen kann ein pathologischer Befund gefunden werden [1]. U.a. findet man eine Betonung des Pulmonalarteriensegmentes oder eine Verbreiterung des Herzschatte[n]s [20]. Das Lungenparenchym ist bei IPAH unauffällig [18].

1.1.6.3. Transthorakale Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) ist eine der wichtigsten nicht- invasiven Screeningmethoden zur PH- Diagnostik [15]. Durch den Trikuspidalreflux- Jet kann die Höhe des systolischen pulmonal- arteriellen Drucks (sPAP) geschätzt werden [15]. Ein Wert im TTE von sPAP>43 mmHg sollte weitere Diagnostik nach sich ziehen. Es konnte in Studien belegt werden, dass es eine Korrelation zwischen den systolisch pulmonal- arteriellen Druck, geschätzt im TTE und gemessen in der Untersuchung mittels

Rechtsherzkatheters, besteht [15,21]. Dennoch sind auch bei dieser Untersuchung sowohl falsch- positive und als auch falsch- negative Ergebnisse möglich [22].

1.1.6.4. Sechs- Minuten- Gehtest

Der Sechs- Minuten- Gehtest (6MWT= six minute walk test) ist ein leicht durchzuführender, kostengünstiger und nicht- invasiver Belastungstest in der Pneumologie bzw. Kardiologie [23]. Im Verlauf der Erkrankung kann über die Veränderung der Gehstrecke die Belastungsfähigkeit des Patienten abgeschätzt werden. Zusätzlich erhält man eine Erfolgskontrolle bzgl. der Therapie bzw. prognostische Informationen [24].

1.1.6.5. Lungenfunktion

Die Lungenfunktionsuntersuchungen, besonders der Lungenvolumina und des Gasaustausches [25], sind bei Patienten der Gruppe 1 häufig normwertig.

1.1.6.6. Ventilations- Perfusionsszintigraphie

Die Ventilations- Perfusionsszintigraphie (V/Q- Szintigraphie) ist ein einfaches und nicht-invasives diagnostisches Mittel. Bei der CTEPH sind segmentale Perfusionsdefekte bei normaler Ventilation festzustellen [26]. Die planare V/Q- Szintigraphie hat eine Sensitivität von >95% für CTEPH [27].

1.1.6.7. Computertomographie/ Magnetresonanztomographie

Das CT und MRT sind umfassende und sich ergänzende Untersuchungsmethoden. Die CT- Untersuchung lässt sich in zwei Arten unterscheiden.

Mit dem Angio- CT kann man Obstruktionen und Obliterationen in den Pulmonalarterien feststellen [28].

Dem Ausschluss einer interstitiellen Lungenerkrankung dient die Untersuchung mit einer High- Resolution- CT (HRCT) [29].

Das MRT bildet die rechtsventrikuläre Funktion sehr gut ab [2].

1.1.6.8. Rechtsherzkatheter

Die Untersuchung mittels Rechtsherzkatheters ist der Goldstandard in der PH- Diagnostik. Durch diese Untersuchung kann die Diagnose bestätigt, die Schwere der hämodynamischen Veränderungen festgestellt und die Reaktion auf vasoaktive Substanzen im pulmonalen Stromgebiete getestet werden [30].

Bei den jeweiligen Testungen werden folgende Messwerte bestimmt:

- systolischer und diastolischer Blutdruck und Herzfrequenz (HF)
- systolischer pulmonal- arterieller Druck (PAP systolisch)
- diastolischer pulmonal- arterieller Druck (PAP diastolisch)
- mittlerer pulmonal- arterieller Druck (mPAP)
- pulmonal arterieller Verschlussdruck (PAWP)
- zentralvenöser Druck (CVP)
- Herzzeitvolumen (CO) mittels Thermodilutionsmethode
- Zentralvenöse Sauerstoffsättigung (SvO₂)
- Arterieller Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck (PaO₂, PaCO₂)

Aus den ermittelten Daten können folgende Werte berechnet werden:

- pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR)
$$PVR = (mPAP - PAWP) / CO \times 80$$
- Herzindex (CI) $CI = CO / \text{Körperoberfläche}$

Vor dem Beginn einer medikamentösen Therapie sollten Patienten im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung auf Vasoreagibilität getestet werden. Diese Testung dient der Suche nach Patienten, die von einer hochdosierten Therapie mit Kalziumantagonisten (CCB) profitieren. Hierfür wird inhalatives Stickstoffmonoxid (NO) verwendet, welches in der Wirkung CCB ähnelt [14,31]. Ein Kriterium für ein positives Ansprechen auf die Vasoreagibilitätstestung („Responder“), ist ein Abfall des mittleren Pulmonalarteriendrucks (mPAP) ≥ 10 mmHg vom Ausgangswert auf ≤ 40 mmHg bei konstantem oder ansteigendem CO [1].

1.1.6.9. Diagnostischer Algorithmus

Die Abbildung 2 gibt eine Übersicht über einen möglichen Algorithmus in der PH-Diagnostik.

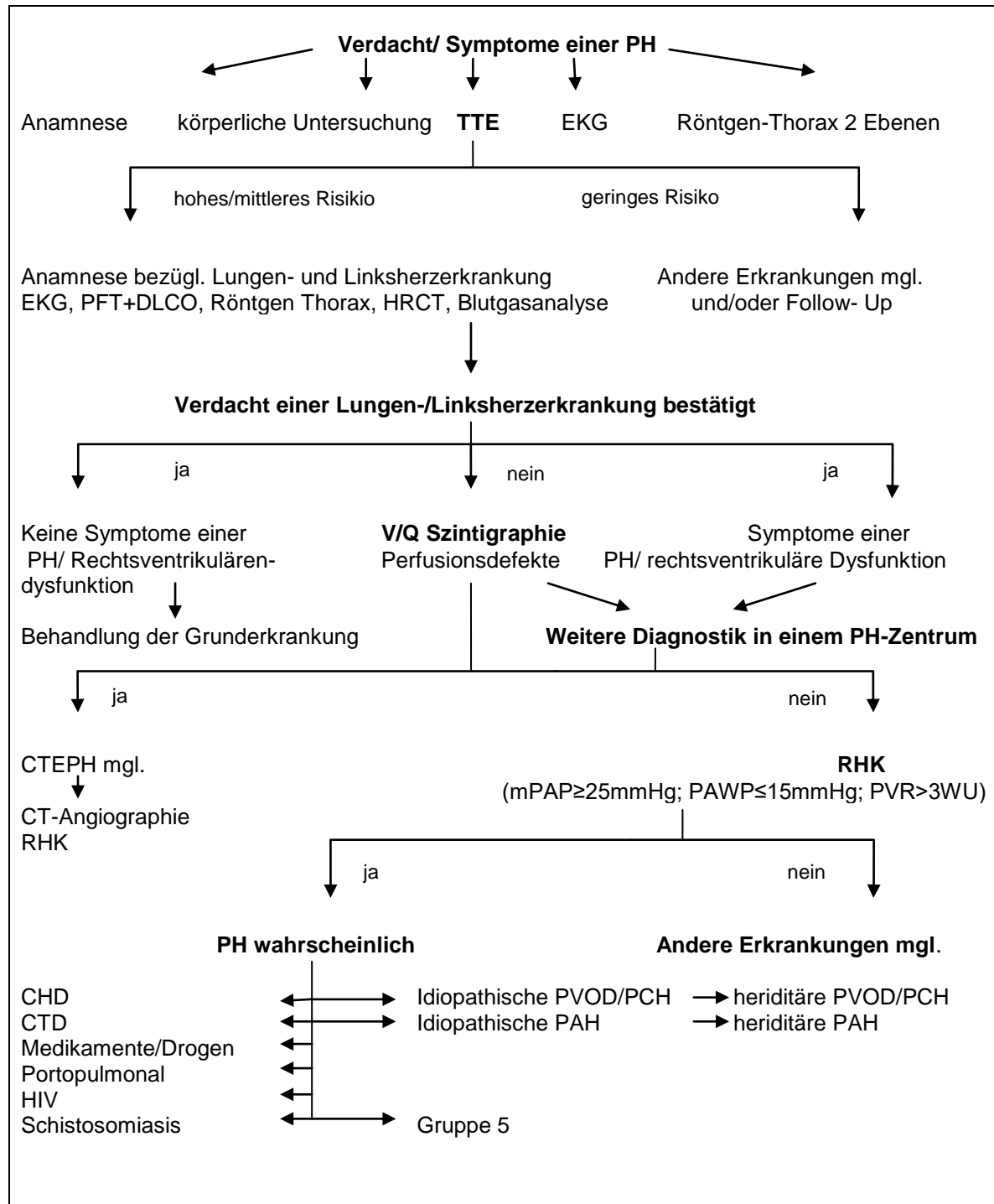


Abb.1: Diagnostischer Algorithmus beginnend ab Verdacht auf PH bis zur Verlaufskontrolle in spezialisierten Zentren aller 3 Monate (modifiziert 2015 [1,2])

1.1.7. Therapie

Eine kurative Therapie der Erkrankung (CTEPH) ist nur im Falle der operablen Form, der pulmonalen Endarteriektomie möglich [32].

Bessere pharmakologische Optionen tragen zu einem längeren Überleben der Patienten bei. Die kardio- pulmonale Leistungsfähigkeit nimmt zu und die Lebensqualität der Patienten steigt im Allgemeinen an [32]. Die meisten Medikamente sind für die Behandlung der PAH zugelassen [33]. Eine (bis heute gültige) Orientierung stellen die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft der Kardiologen und Pneumologen (ESC/ERC) dar [1].

1.1.7.1. Spezifische PH- Medikamente

Kalzium- Kanal- Blocker (CCB) werden für die Therapie von IPAH- Patienten angewendet [1]. Sind Patienten in der Gruppe akuter Vaso- Responder, können sie von einer Langzeit- Kalzium- Kanal- Blocker- Therapie profitieren [31,34].

Prostazykline werden in den Endothelzellen gebildet. Ihre Wirkung besteht in einer hochgradigen Vasodilatation der Gefäße, Inhibierung von Plättchenaggregation sowie zellprotektive und antiproliferative Aktivität. Bei PH- Patienten kommt es zu einer Dysregulation in der Prostazyklinproduktion und folglich zu einer Unterproduktion [35]. Dieser Signalweg wird therapeutisch adressiert.

Durch Phosphodiesterase- 5- Hemmer (u.a. Sildenafil) kommt es zu einer Hemmung des cGMP- Abbaus und dadurch zu einer pulmonalen Vasodilatation [36–38].

Endothelin ist ein starker Vasokonstriktor, der proinflammatorisch und proliferativ wirkt und eine Hypertrophie der glatten Gefäßmuskelzellen bedingt [36]. Es gibt 3 zugelassene Endothelin- 1- Rezeptor- Antagonisten für PAH- Patienten (Bosentan, Ambrisentan und Macitentan) [1,39].

Riociguat stellt eine seit 2014 zugelassene neue Substanzklasse dar. Dieses Medikament stimuliert die lösliche Guanylatzyklase, NO- unabhängig und erhöht die Empfindlichkeit gegenüber NO [40]. Es konnte für die PAH und CTEPH eine Leistungsverbesserung, z.B. Verbesserung der 6- Minuten- Gehstrecke und positive Beeinflussung des PVR, festgestellt werden [40–42].

Der Therapie- Algorithmus in Abbildung 2 gibt eine Übersicht.

1.1.7.2. Chirurgische Therapie

Die Lungen- bzw. Herz- Lungentransplantation sollte bei Patienten, bei denen trotz optimaler konservativer Therapie keine ausreichend guten Behandlungsergebnisse erzielen werden konnten, in Betracht gezogen werden [1,35].

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, gibt es bei der CTEPH einen kurativen Behandlungsansatz, die pulmonale Endarteriektomie (PEA). Die Operationsindikation wird durch ein erfahrenes CTEPH- Team, unter Einbeziehung eines erfahrenen PEA-Operators, gestellt [43]. Es konnte gezeigt werden, dass sich postoperativ die hämodynamischen Parameter (z.B. PVR) verbessern lassen, und die Leistungsfähigkeit der Patienten steigt [44].

1.1.7.3. Therapie- Algorithmus

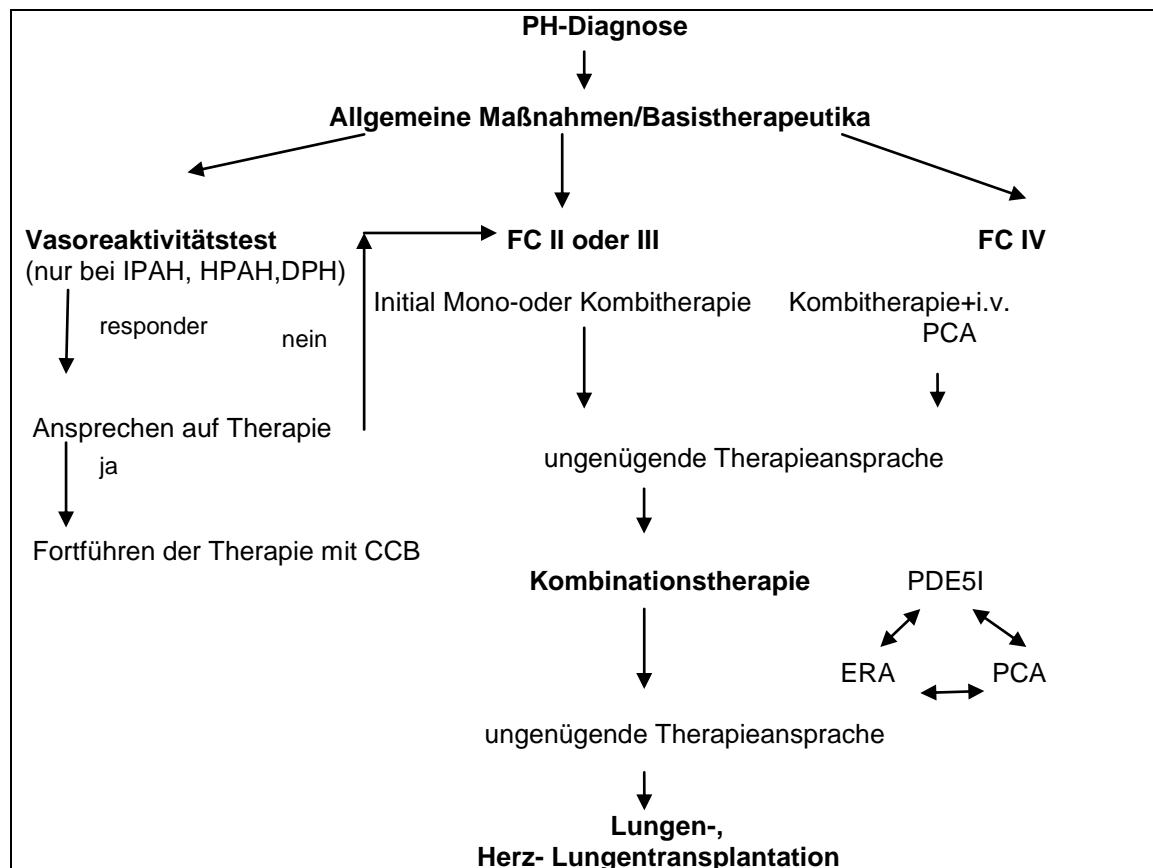


Abb.2: Therapiealgorithmus modifiziert nach [1]

CCB= Kalzium- Kanal- Blocker; FC II- IV= funktionelle Klassen II- IV; ERA= Endothelien- Rezeptor- Antagonist; PDE5I= Phosphodiesterase 5 Inhibitor; PCA= Prostazyklinanaloga

1.2. Elektrokardiogramm

Vor über 100 Jahren gab es die ersten Untersuchungen über Potentialänderungen am Thorax, untersucht von Ludwig und Waller. Einthoven leitete 1893 die ersten EKGs ab. Die Wilson-Brustwandableitung kam im Jahre 1934, die Goldberger- Ableitungen 1942 zum Einsatz. Normon J. Holter sah die EKG- Untersuchung als eine zukünftige Routineuntersuchung an und begann ab 1939 die Untersuchungsgeräte so zu verbessern, dass sie klinisch einsetzbar waren. Durch MacInnis wurde 1954 das EKG zur klinischen Anwendung gebracht [45]. Seit dieser Zeit ist es ein klinisches Überwachungsinstrument und aus der heutigen Diagnostik nicht mehr wegzudenken [46].

Das EKG, als nicht- invasives, wiederholbares und jederzeit verfügbares Untersuchungsverfahren, nimmt die elektrische Aktivität des Herzens als eine Momentaufnahme auf.

Untersuchungen mittels EKG sind der Goldstandard für die Arrhythmiediagnostik und Myokardischämie [47].

1.2.1. Extremitätenableitung

1.2.1.1. Standardableitung nach Einthoven

Bei dieser Ableitung werden jeweils zwischen 2 Extremitäten (bipolare Ableitung) Spannungsdifferenzen gemessen. Man unterscheidet 3 Ableitungen:

- Ableitung I: rechter Arm- linker Arm
- Ableitung II: rechter Arm- linkes Bein
- Ableitung III: linker Arm- linkes Bein

Das Einthoven- Dreieck bildet die Frontalebene des Körpers ab. Dabei liegt das Herz, als Dipol, weitestgehend mittig im Dreieck [49]. Vektoren breiten sich entlang des Dreiecks aus.

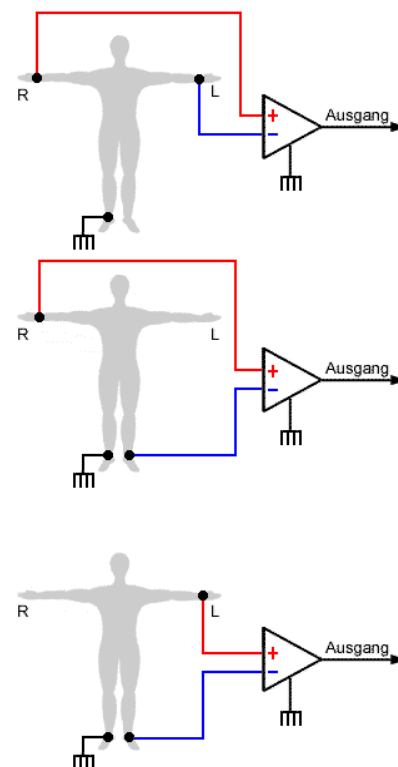


Abb.3: Einthoven Dreieck [48]

1.2.1.2. Standardableitung nach Goldberger

Im Gegensatz zur Standardableitung nach Einthoven führte Emanuel Goldberger im Jahre 1942 die unipolaren Ableitungen als Ergänzung der Diagnostik in der Frontalebene ein.

Die Elektrodenanlage am Patienten ist identisch mit der von Einthoven. Man misst dabei die Potentialdifferenz zwischen der differentiellen Elektrode, der Extremitätenelektrode und der indifferenten Elektrode, welche ein Zusammenschluss der zwei übrigen Elektroden ist. Als Nomenklatur wurde „aV“ verwendet (a= augmented (verstärkt), V= Voltage) [49].

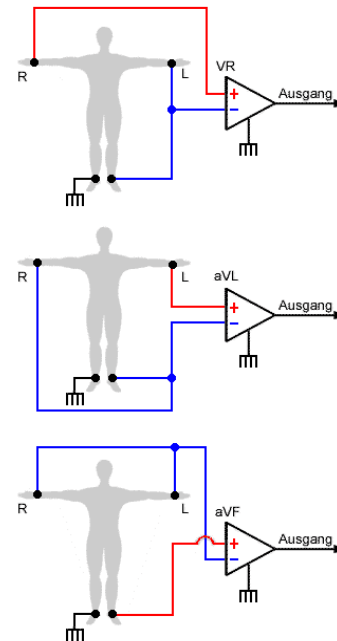


Abb.4: Goldberger Ableitung [48]

- Ableitung aVR: Potential rechter Arm
- Ableitung aVL: Potential linker Arm
- Ableitung aVF: Potential linker Fuß

1.2.1.3. Auswertung der Extremitätenableitungen

Sämtliche Extremitätenableitungen können im Cabrera- Kreis dargestellt werden. Damit ist es möglich, einen Überblick über den Hauptvektor in der frontalen Ableitung zu bekommen, welcher als Lagetyp bezeichnet wird.

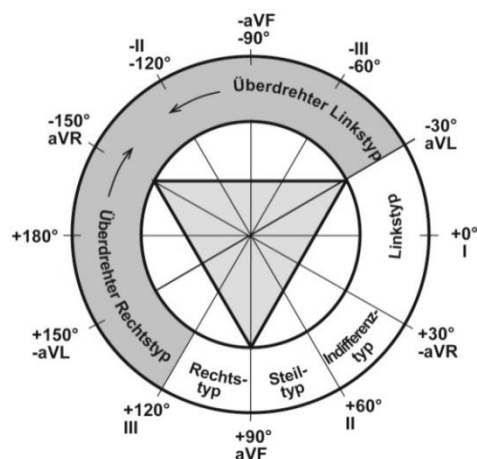


Abb.5: Cabrera- Kreis [50]

1.2.2. Brustwandableitungen nach Wilson

Mit diesen Ableitungen erfasst man die Vektoren, welche in der Horizontalebene verlaufen. Dabei werden die 3 Extremitätenableitungen als indifferente Elektrode zusammengeschlossen. Die differente Elektrode wird an verschiedenen Punkten am Thorax angebracht:

- V1 rechter Sternalrand 4.ICR
- V2 linker Sternalrand 4.ICR
- V3 zwischen V2 und V4
- V4 Schnittpunkt zwischen 5.ICR und linker MCL
- V5 linke vordere Axillarlinie in Höhe V4
- V6 linke mittlere Axillarlinie in Höhe V4

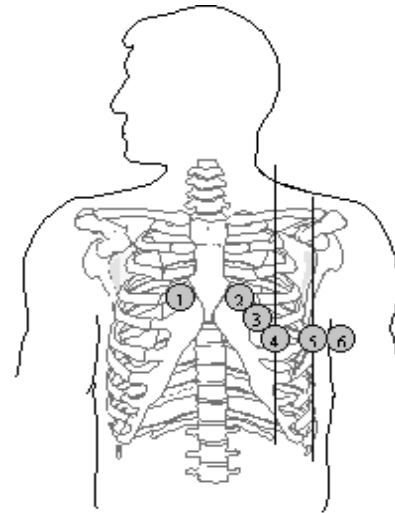


Abb.6: Brustwandableitungen [48]

V7- V9 gehört nicht standardmäßig in die EKG- Diagnostik [49]. Sie wird vor allem bei Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt im posterior- lateralen Bereich eingesetzt.

1.2.3. Auswertung eines physiologischen EKGs

Ein physiologisches EKG ist durch folgende bedeutsame Punkte gekennzeichnet:

- P- Welle Erregungsausbreitung in den Vorhöfen
- QRS- Komplex Erregungsausbreitung in den Kammern
- T- Welle Repolarisation der Kammern

Die P- Welle ist Ausdruck der Vorhoferregung. Der Normalwert der Breite der P-Welle beträgt 0,10 s, die Höhe 0,25 mV.

Die PQ- Zeit ist die atrioventrikuläre Überleitungszeit und beträgt 0,12 bis 0,2 s. Sie ist frequenzabhängig und verkürzt sich bei tachykarden Rhythmen.

Die Q- Zacke ist Ausdruck der Septumerregung. Sie kann bis 0,03 s breit sein und darf $\frac{1}{4}$ der jeweiligen R- Zacke betragen. Ist im EKG eine große Q- Zacke zu erkennen, spricht das für einen abgelaufenen Myokardinfarkt.

Der QRS- Komplex stellt die Erregungsausbreitung in beiden Kammern dar. Er besteht aus der Q-, R- und S-Zacke. Q und S sind negativ, R positiv. Der Komplex sollte 0,10 s nicht überschreiten.

Die ST- Strecke ist isoelektrisch und ist die Zeitspanne der gleichmäßigen Kammererregung.

Die vektorielle Achse der T- Welle entspricht gewöhnlich der QRS- Achse.

Die QT- Dauer ist die Gesamtdauer der Kammererregung („elektrische Systole“). Sie ist frequenzabhängig und verkürzt sich bei tachykarden Rhythmen [49–51]. Die Angabe der frequenzkorrigierten QT- Zeit erfolgt als sogenannte QTc- Zeit.

1.3. Herzrhythmusstörungen

Herzrhythmusstörungen sind Erkrankungen, bei welchen die zeitliche Folge und/oder die Regelmäßigkeit der Herzaktion gestört sind. Hierzu sind zahlreiche Pathomechanismen bekannt [52]. Mögliche kardiale Ursachen sind koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Kardiomyopathien oder andere Ursachen einer Herzinsuffizienz [53]. Extrakardiale Ursachen können Elektrolytstörungen (besonders eine Veränderung des Kaliumwertes) oder Medikamenteneinnahme (Digitalis, Betablocker, Diuretika) sein, bzw. angeborene oder psychogene Ursachen haben [52]. Das 12- Kanal- EKG ist für die Diagnostik einer Arrhythmie die wichtigste nicht- invasive Untersuchungsmethode [54].

1.3.1. Einteilung

I.	Reizbildungsstörungen (RBS)
1.	Normotope RBS
	- Sinusarrhythmie
	- Sinusbradykardie (<60/min)
	- Sinustachykardie (>100/min)
2.	Heterotope RBS
	- supraventrikulär
	- ventrikulär
II.	Reizleitungsstörungen
	- Sinuatrialer Block
	- Atrioventrikulärer Block
	- Infraventrikulärer Block
III.	Sonderformen
	- Sick- Sinus- Knoten
	- Hypersensitiver Karotissinus
IV.	Tachykardien
	- nach Mechanismen: Getriggerte Aktivität
	Gesteigerte Autonomie
	Kreisende Erregung
	- nach Formen: U.a. Vorhofflattern/ -flimmern

Abb.7: Einteilung der Herzrhythmusstörungen (modifiziert nach [55])

Nach Auswertung der vorliegenden Daten sahen wir, dass das Vorhofflimmern die einzige Herzrhythmusstörung in unserem Patientenkollektiv war, weshalb im Folgen speziell darauf eingegangen wird.

Das Vorhofflimmern (AFib) gehört zu den supraventrikulären Herzrhythmusstörungen und ist gekennzeichnet durch eine unkoordinierte Vorhofaktivität mit Auswirkungen auf die mechanische Vorhoffunktion (Reduktion des HZV um etwa 20%) [56]. Es ist die häufigste Herzrhythmusstörung. Die Prävalenz liegt bei 50- Jährigen bei 1% pro Jahr und steigt bei 89-Jährigen auf 10% pro Jahr an. Patienten mit einem AFib haben eine 1,5- 1,9- fach erhöhte Mortalität [57].

Es werden 3 Formen nach Dauer des Bestehens unterschieden:

- Paroxysmales Auftreten (spontane Terminierung innerhalb 48h möglich, Selbstlimitierung)
- Persistierendes Auftreten (keine spontane Konvertierung, durch therapeutische Intervention möglich)

- Permanentes Auftreten (therapeutisch nicht konvertierbar, kein Kardioversionserfolg)

Es werden 4 Behandlungsansätze unterschieden:

Das Ziel der „upstream Therapie“ ist die zugrunde liegende Erkrankung des kardiovaskulären Systems zu behandeln. Medikamentös werden ACE- Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker, Aldosteronantagonisten und Statine eingesetzt [58].

Bei der rhythmuserhaltenden Behandlung ist das Ziel durch Applikation von Antiarrhythmika oder Kardioversion eine Konversion des AFib in den Sinusrhythmus zu erreichen [59]. Es wird die medikamentöse Therapie, mit z.B. Amiodaron oder Flecainid empfohlen [58].

Bei der Therapie der Frequenzkontrolle soll durch eine Ökonomisierung der Herzfrequenz eine verbesserte Hämodynamik erreicht werden [59]. D.h. die mittlere Herzfrequenz sollte unter 110 Schläge/min liegen. Es stehen Beta- Blocker, Kalziumkanalblocker, Digitalisglykoside und Antiarrhythmika der Klasse II zur Verfügung [58].

Die Therapie mit Antikoagulantien erfolgt unabhängig von der Dauer des AFib. Prinzipiell stehen 2 Möglichkeiten zur Verfügung: Antikoagulation mit Kumarinderivaten oder neue orale Antikoagulanzen (Faktor IIa- Hemmer Dabigatran und Faktor Xa- Hemmer Rivaroxaban und Apixaban [57,60].

1.3.2. Herzrhythmusstörungen bei pulmonaler Hypertonie

Bisher haben 4 Studien die Inzidenz von Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie untersucht [61–64]. Dabei zeigte sich eine kumulative Inzidenz von 11,7 bis 25,1% innerhalb von 6- 13 Jahren.

Elektrophysiologische Studien zeigten eine Reduktion der intraatrialen Leitungsgeschwindigkeit sowie Areale mit verminderter elektrischer Leitfähigkeit bzw. fehlender Leitfähigkeit bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie [65].

Wenige Studien untersuchten bisher die P- Wellendauer als Ausdruck der elektrischen Aktivierung der Vorhöfe. Genovesi et al. zeigten bei Dialysepatienten mit einer Anamnese bzgl. Vorhofflimmern und aktuellem Sinusrhythmus, dass die P- Wellendauer gegenüber Patienten ohne Vorhofflimmern signifikant länger ist [66]. Ebenso zeigte sich in einem Kollektiv der Framingham Studie, dass die P- Wellendauer bei Patienten die Vorhofflimmern entwickelten, verlängert war [67].

In einer Studie von Sun et al. war eine Verlängerung des QRS- Intervalls über

120 msec. mit einer erhöhten Sterblichkeit (HR 2,5) assoziiert [68]. Bezüglich des prognostischen Einflusses einer Verlängerung der QTc- Zeit liegen 2 Studien vor [69,70]. In der Studie von Hong- liang fand sich bzgl. der QTc- Zeit bei Frauen mit einer pulmonalen Hypertonie, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, eine positiv Korrelation zum mittleren pulmonal arteriellen Druck ($r = 0,207$, $p = 0,03$). Eine Verlängerung der QTc- Zeit über 480 msec ging in der Studie von Rich et al. mit einer Erhöhung der Mortalität einher.

Die vorliegende Studie untersucht die Inzidenz von Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit der Erstdiagnose einer pulmonalen Hypertonie mittels EKG- Follow- up Untersuchungen und die prognostische Wertigkeit des EKG`s in diesem Kollektiv.

2. Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Studie waren:

- Evaluation der Inzidenz von Herzrhythmusstörungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und im Verlauf des Krankheitsgeschehens
- Evaluation der Arten von Herzrhythmusstörungen
- Evaluation des Zusammenhangs von klinischen, echokardiographischen und hämodynamischen Parametern und Herzrhythmusstörungen
- Prognostische Relevanz von Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie

3. Methodik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische retrospektive Datenanalyse, die in der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie der Medizinischen Klinik II am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen durchgeführt wurde.

3.1. Patientenkollektiv

Insgesamt 167 Patienten wurden im Zeitraum vom 01.01.2001- 31.12.2010 in die Studie eingeschlossen.

Mit der ersten Vorstellung in der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie der Medizinischen Klinik II am UKGM, Standort Gießen begann die Datenerhebung. Dabei schlossen wir Patienten in die Analyse ein, bei denen, zum Aufnahmezeitpunkt in die Studie, eine pulmonale Hypertonie diagnostiziert wurde.

Der diagnostische Algorithmus umfasste: Anamnese und klinische Untersuchung, Elektrokardiogramm (EKG), Lungenfunktions- und Blutgasanalyse, Laborwerte, Sechs-Minuten- Gehtest, bildgebende Verfahren, wie Röntgen Thorax und transthorakale Echokardiographie (TTE) und eine Rechtsherzkatheteruntersuchung.

Für die Erstellung der Mortalitätsanalyse wurden die am 31.12.2013 vorliegenden Informationen zum Überleben der Patienten zugrunde gelegt.

3.2. Elektrokardiographie

Bei jedem Patienten, der sich in der PH- Ambulanz vorstellte, wurde ein Elektrokardiogramm (EKG) nach standardisierter Methode (12- Kanal- Oberflächen-EKG nach Einthoven und Goldberger Ableitung) erstellt.

Es wurde das Modell Schiller AT- 10 plus (Schiller AG, Sitz: Baar, Kanton Zug, Schweiz) benutzt. Der Papiervorschub betrug 50 mm/s.

3.3. Sechs- Minuten- Gehtest

Der Sechs- Minuten- Gehtest wurde entsprechend den internationalen Standards der American Thoracic Society durchgeführt [71].

Die Patienten sollten innerhalb von 6 Minuten, die für sie maximale Wegstrecke gehen. Dabei bestimmten sie ihre Geschwindigkeit selbst. Die gesamte zurückgelegte Strecke wurde dokumentiert.

3.4. Echokardiographie

Bei allen Patienten wurde eine Echokardiographie durchgeführt. Im Rahmen der Untersuchung wurden die Diameter des rechten/ linken Vorhofes (RA/LA), sowie des rechten Ventrikels (RV) bestimmt. Zusätzlich erfolgte die Bestimmung der rechtsventrikulären Pumpfunktion mittels tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), des systolisch pulmonal arteriellen Drucks (sPAP) mittels der Bernoulli-Gleichung sowie des venösen Druckes (ZVD).

3.5. Rechtsherzkatheter

Für die Untersuchung wurde ein 7 French Messkatheter vom Typ Swan Ganz 131 HF 7 (Edwards Lifesciences, Sitz: Irvine, Kalifornien, USA) genutzt. Aus den damit ermittelten Werten wurden der mittlere pulmonal arterielle Druck (mPAP), der rechtsatriale Druck (RAP), der Cardiac Index (CI), das Herzzeitvolumen (HZV), die venöse Sättigung und der pulmonal- venöse Gefäßwiderstand (PVR) berechnet.

3.6. Statistik- Datenauswertung

Die verschiedenen erhobenen Parameter wurden zueinander in Beziehung gesetzt.

Die statistische Auswertung erfolgte unter der Anwendung der Computersoftware SPSS (Version 21; IBM, Armonk, New York, USA). Die Patientendaten wurden als absolute Zahlen (Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) oder Median (Interquartilenintervall)) dargestellt. Vergleich zwischen unterschiedlichen Parametern wurde unter Verwendung des T- Tests oder Chi- Quadrat-Tests gezogen. Als statistisch signifikant wurden p-Werte $<0,05$ definiert. Das Ergebnis Tod war der Endpunkt der Untersuchung. Die Cox- Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um den Einfluss von P- Wellen-, PQ-, QRS-, QT(c)- dauer auf das Überleben zu bewerten. Multivariate Cox-Regression wurde verwendet, um mögliche Störfaktoren, wie zum Beispiel Alter, Geschlecht, 6MWT und PVR zu zeigen. Diese Parameter wurden mit Einzel- und multivariaten Cox- Proportional- Hazard- Analyse Hazard Ratio (HR) bewertet und als Punktschätzung und in den 95%- Konfidenzintervall (CI) dargestellt.

Die Kaplan- Meier- Kurven stellten die Beziehung zwischen Überleben und der P- Wellendauer bzw. des Auftretens von Herzrhythmusstörungen graphisch dar.

Die statistischen Analysen werteten Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum (10 Jahre) aus. Zur Darstellung der Überlebensdaten konnten nur Zeiträume von 5 Jahren verwendet werden, da die Daten nach diesem Zeitpunkt zu gering waren.

4. Ergebnisteil

4.1. Patientencharakteristika

Initial wurden 167 Patienten mit pulmonaler Hypertonie (PH) unterschiedlicher Genese in die Studie eingeschlossen.

Die Patienten waren durchschnittlich $61,5 \pm 14,4$ Jahre alt, die Spanne lag zwischen 19-84 Jahren (53,3% weiblich). Der größte Teil unserer Patienten ($n=59$) hatten eine PH der Gruppe I (pulmonal arterielle Hypertonie, PAH). Bei 33 Patienten (19,8%) fand sich eine idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie (IPAH). 19 Patienten (11,4%) hatten eine Kollagenose (CVD, PH assoziiert mit Bindegewebserkrankung). Ein angeborener Herzfehler (Eisenmenger) war ursächlich bei 7 Patienten (4,2%). Bei 28 Patienten (16,7%) bestand eine pulmonal-venöse Hypertonie (PVH, Gruppe II).

Eine PH der Gruppe III wurde bei 39 Patienten festgestellt, davon 16 (9,6%) mit einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) und 23 (13,8%) aufgrund einer interstitiellen Lungenkrankheit (Lungenfibrose).

Eine chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH, Gruppe IV) fand sich bei 41 Patienten (24,5%).

Kein Patient hatte eine PH der Gruppe V.

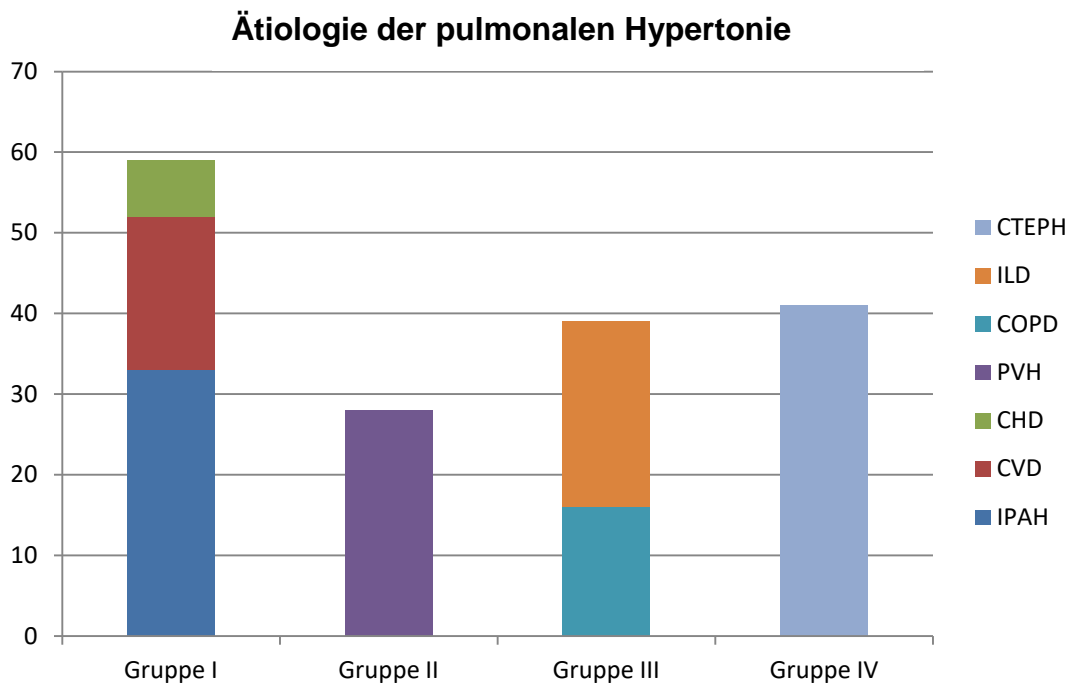


Abb.8: Patientenanzahl nach Ätiologie der pulmonalen Hypertonie

(IPAH= idiopathisch pulmonal- arterielle Hypertonie; CVD= Kollagenose; CHD= Eisenmenger-Reaktion; PVH= pulmonal-venöse Hypertonie; COPD= chronisch- obstruktive Lungenerkrankung; ILD= interstitielle Lungenerkrankung; CTEPH= chronisch thrombembolische PH)

4.2. Apparative und klinische Untersuchung

4.2.1. EKG- Parameter (Daten der Grundgesamtheit, n=167)

4.2.1.1. Messwerte der EKG- Parameter

Die Herzfrequenz schwankte zwischen 45-124 Schlägen pro Minute. Der Mittelwert lag bei 79 ± 17 Schlägen pro Minute. Die Dauer der P- Welle ergab einen Mittelwert von $0,1s \pm 0,02s$. Der Mittelwert der PQ- Zeit betrug $0,17s \pm 0,03s$. Der Mittelwert des QRS- Komplexes belief sich auf $0,1s \pm 0,02s$. Die QT- Zeit lag im Mittel bei $0,38s \pm 0,05s$, die QTc- Zeit bei $0,41s \pm 0,04s$.

4.2.1.2. Lagetyp

Der häufigste Lagetyp war ein Steiltyp (n=66; 39,4%), gefolgt von einem Rechtstyp (n=27; 16,2%). Weitere Lagetypen waren ein Indifferenztyp (n=23; 13,8%), ein isoelektrischer Sagittaltyp (n=14; 8,4%), ein überdrehter Rechtstyp (n=12; 7,2%), ein Linkstyp (n=12; 7,2%), ein überdrehter Linkstyp (n=11; 6,6%) sowie ein $S_1S_2S_3$ -Typ (n=2; 1,2%).

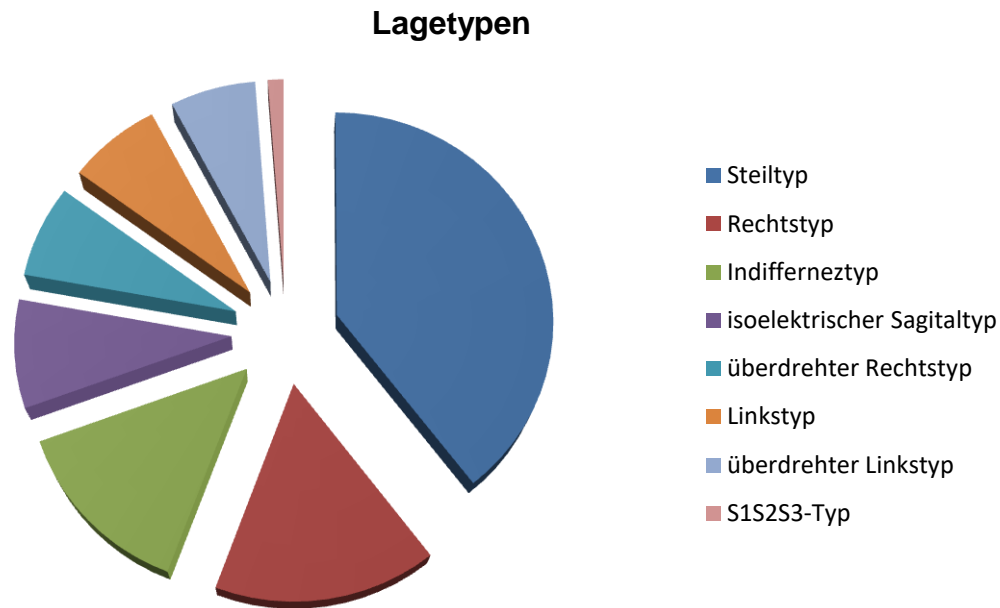


Abb.9: Lagetypen des PH-Patientenkollektivs

4.2.1.3. EKG- Parameter in Beziehung zur Ätiologie der PH

In der nachfolgenden Tabelle sind die einzelnen EKG- Parameter in Beziehung zu den einzelnen Ätiologien der PH aufgegliedert. Es zeigt sich, dass die Dauer der P- Welle in der Gruppe der PVH (Gruppe II) am längsten ist.

Ätiologie der PH	P- Welle (in sec)	SD	PQ- Zeit (in sec)	SD	QRS-Komplex (in sec)	SD	QT- Zeit (in sec)	SD	QTc-period (in sec)	SD
IPAH	0,10	0,02	0,18	0,03	0,10	0,02	0,39	0,04	0,42	0,03
CTD	0,10	0,01	0,16	0,02	0,09	0,02	0,38	0,06	0,42	0,05
CHD	0,10	0,01	0,17	0,01	0,10	0,02	0,42	0,07	0,42	0,06
PVH	0,12	0,03	0,16	0,03	0,09	0,01	0,39	0,02	0,43	0,04
ILD	0,11	0,01	0,17	0,02	0,09	0,02	0,37	0,03	0,41	0,03
COPD	0,10	0,01	0,16	0,03	0,10	0,02	0,35	0,04	0,39	0,03
CTEPH	0,11	0,02	0,17	0,03	0,10	0,02	0,38	0,04	0,41	0,03

Tabelle 4: EKG- Parameter in Beziehung zur Ätiologie der PH

Bezüglich der Unterschiede der P- Wellen-Dauer fanden sich folgende statistisch signifikanten Unterschiede:

- IPAH vs. PVH (p=0,004)
- CTD vs. PVH (p=0,007)
- CHD vs. PVH (p=0,032)
- COPD vs. PVH (p=0,026)
- IPAH vs. ILD (p=0,02)
- CTD vs. ILD (p=0,029)

Für die PQ- Zeit ergab sich eine Signifikanz bei IPAH vs. CTD ($p=0,037$).

Bei der Untersuchung des QRS- Komplexes fanden wir eine Signifikanz zwischen CTD und CTEPH ($p=0,032$).

Für die QT- Zeit ($p<0,01$) zeigten sich statistische Signifikanzen bei:

- IPAH vs. ILD ($p=0,009$)
- IPAH vs. COPD ($p=0,001$)
- CTD vs. PVH ($p=0,039$)
- ILD vs. PVH ($p=0,001$)
- COPD vs. PVH ($p=0,000$)
- CTEPH vs. PVH ($p=0,047$)
- CHD vs. COPD ($p=0,011$)

4.2.1.4. Morphologie der P- Welle

Bei 111 Patienten (66,5%) zeigte sich eine unauffällige P- Wellen- Morphologie. Ein P dextroatriale war bei 26 Patienten (15,5%) zu sehen. Bei 30 Patienten (18%) zeigte das initiale EKG Vorhofflimmern.

4.2.1.5. Herzrhythmusstörungen

Von 167 Patienten hatten 124 (74,2%) während der gesamten Studiendauer keine Herzrhythmusstörungen. Im Verlauf des Studienzeitraumes entwickelten 13 Patienten (7,8%) Vorhofflimmern. Bei 30 Patienten (18%) bestand bereits zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie Vorhofflimmern.

4.2.1.6. Extrasystolen

Während sich bei 9 Patienten (5,4%) mindestens eine supraventrikuläre Extrasystole zeigte, fanden sich bei insgesamt 11 Patienten (6,6%) ventrikuläre Extrasystolen (1-3/EKG).

4.2.2. Sechs- Minuten- Gehtest

Ein Sechs- Minuten- Gehtest konnte bei 132 Patienten durchgeführt werden. Durchschnittlich legten diese $303,5 \pm 120,1$ m zurück. Bei 35 Patienten war die Durchführung aufgrund des eingeschränkten klinischen Zustandes nicht möglich.

Patienten, bei denen sich während ihres 1.Visits im EKG einen Sinusrhythmus zeigten, legten im Sechs- Minuten- Gehtest $304,9 \pm 124,3$ m (Alter: $58,6 \pm 16,3$ Jahre) zurück. Bei einem EKG vom 1.Visit mit Vorhofflimmern legten die Patienten durchschnittlich

305,1±107,6m (Alter: 68,9±9,8Jahre) zurück. Patienten, welche erst im Verlauf ein Vorhofflimmern entwickelten legten 283,9±112,2m (Alter: 68,3±11,2Jahre) zurück. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ($p=0,881$).

4.2.3. Echokardiographische Parameter

Echokardiographisch zeigte sich eine Vergrößerung des rechten Vorhofes (RA), ein erweiterter Diameter des rechten Ventrikels (RV) und eine Erhöhung des sPAP.

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Messwerte:

Parameter	Messwert
RA- Diameter	54±10 mm
LA- Diameter	40±7mm
RV- Diameter	43±9 mm
TAPSE	18±5 mm
sPAP	63±24 mmHg
ZVD	6±3 mmHg

Tabelle 5: Echokardiographische Parameter des Gesamtkollektivs

4.2.4. Parameter des Rechtsherzkatheters

Die Rechtsherzkatheter Untersuchung zeigte erhöhte Werte für den mPAP, RAP und den PVR bei normwertigem CI/Herzzeitvolumen (HZV Normalwert: 2,8–4,2l/min/m² Körperoberfläche) und venöser Sättigung.

Parameter	Messwert
mPAP	42±14 mmHg
RAP	7±5 mmHg
CI	2,42±0,7 l/min/m ²
HZV	4,53±1,3 l/min/m ²
venöse Sättigung	65±7%
PVR	509 dyn*sec/cm ⁵ [IQR 570]

Tabelle 6: Daten der Rechtsherzkatheteruntersuchung des Gesamtkollektivs

4.3. Antiarrhythmika

Während 35 Patienten (21.0%) auf einen Kalziumkanalblocker (CCB) eingestellt waren, wurde 42 Patienten (25,1%) ein Betablocker dauerhaft verabreicht. Sieben Patienten (4,3%) nahmen sowohl einen CCB als auch einen Betablocker ein.

Zu Beginn der Studie nahmen 13 Patienten (7,8%) ein Digitalispräparat.

Nachfolgend werden die Beziehungen zwischen den genannten Parametern und dem Herzrhythmus dargestellt.

4.4. Herzrhythmusstörungen

4.4.1. Beziehung zum Alter

Das durchschnittliche Alter der Patienten, bei welchen zu jedem Zeitpunkt ein Sinusrhythmus vorlag, betrug $61,1 \pm 14,7$ Jahre. Bei Einschluss in die Studie waren die Patienten mit Vorhofflimmern (AFib) $70,2 \pm 8,5$ Jahre alt, während die Patienten, die im Studienverlauf AFib entwickelten, durchschnittlich $68,3 \pm 11,2$ Jahre alt waren. Der Post Hoc Test zeigt einen signifikanten Unterschied ($p=0,02$) bzgl. des Alters zwischen den Patienten mit Sinusrhythmus bei Einschluss in die Studie und den Patienten mit bestehendem AFib bei Studieneinschluss.

4.4.2. Beziehung zur Breite der P- Welle

Die Breite der P-Welle betrug bei den Patienten, die immer SR hatten $0,11 \pm 0,02$ sec (Median: 0,11) und bei den Patienten, die im Verlauf AFib entwickelten $0,10 \pm 0,02$ sec (Median 0,10). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,193$).

4.4.3. Beziehung zur Ätiologie der PH

In der nachfolgenden Tabelle wird die Herzrhythmusstörung in Beziehung zur Ätiologie der PH gesetzt. Dabei konnten statistische Signifikanzen ($p<0,0001$) festgestellt werden.

PH- Klassifikation	Herzrhythmusstörungen		
	Sinusrhythmus (n=124, in %)	Zu Studienbeginn VHF (n=30, in %)	VHF im Studienverlauf (n=13, in %)
IPAH (n=33)	n=27 (81,8)	n=4 (12,1)	n=2 (6,1)
CTD (n=19)	n=14 (73,6)	n=1 (5,3)	n=4 (21,1)
CHD (n=7)	n=5 (71,4)	n=1 (14,3)	n=1 (14,3)
PVH (n=28)	n=11 (39,3)	n=16 (57,1)	n=1 (3,6)
ILD (n=23)	n=18 (78,3)	n=4 (17,4)	n=1 (4,3)
COPD (n=16)	n=14 (87,5)	n=0	n=2 (12,5)
CTEPH (n=41)	n=35 (85,4)	n=4 (9,8)	n=2 (4,8)

Tabelle 7: Herzrhythmusstörungen in Beziehung zur Ätiologie der PH

Innerhalb der PH- Gruppe 1 und 4 zeigte sich eine homogene Verteilung bzgl. SR und bestehendem/im Verlauf auftretendem AFib.

Bei den Gruppen I, III und IV lag der Anteil der Patienten mit Sinusrhythmus bei durchschnittlich 79,7%. Einen Sinusrhythmus in Gruppe II, PVH, wiesen 39,3% der Patienten zum Diagnosezeitpunkt auf. In dieser Gruppe lag bei 57,1% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose bereits ein Vorhofflimmern vor.

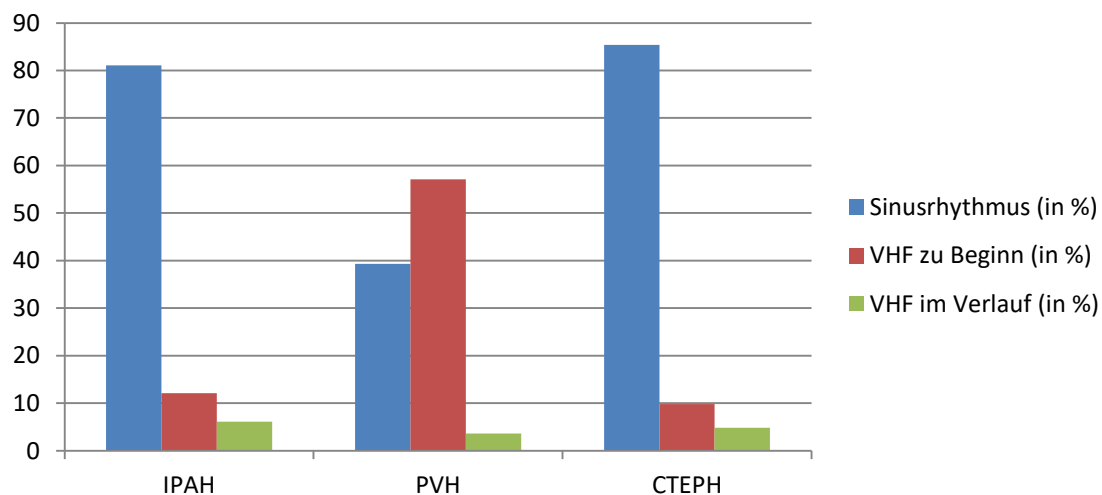


Abb.10: Vergleich der Herzrhythmusstörungen am Beispiel IPAH, PVH und CTEPH

4.4.4. Beziehung zum Sechs- Minuten- Gehtest

Der durchschnittliche Wert bei Patienten mit Sinusrhythmus im gesamten Studienverlauf lag bei $304,9 \pm 124,3$ m. Die Patienten mit AFib bei Studieneinschluss legten im Durchschnitt $305,1 \pm 107,6$ m zurück. Die Patienten, welche im Verlauf der Untersuchung AFib entwickelten, legten im Durchschnitt $283,9 \pm 112,2$ m zurück.

Es konnte keine statistische Signifikanz ($p=0,881$) gezeigt werden.

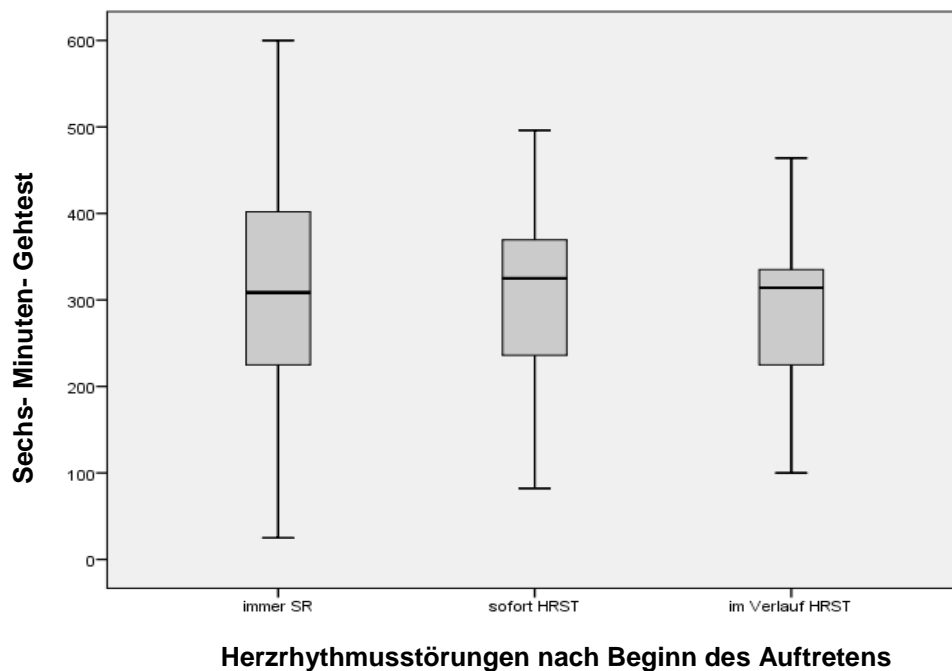


Abb.11: Beginn der Herzrhythmusstörungen im Vergleich mit Sechs- Minuten- Gehtest

4.4.5. Beziehung zu den echokardiographischen Parametern

Patienten, welche im 1.Visit der EKG- Untersuchung ein AFib zeigten wurden hinsichtlich des Durchmessers des RA und LA untersucht (SR vs. AFib RA $p=0,279$, LA $p<0,0001$; AFib im Verlauf RA $p=0,175$, LA $p=0,008$). Für die anderen Werte zeigten sich keine Signifikanzen.

Die TAPSE war bei den Patienten mit AFib bei Einschluss in die Studie im Vergleich zu den Patienten mit Sinusrhythmus/AFib im Verlauf niedriger (immer SR vs. sofort AFib $p=0,015$). Der ZVD war bei den Patienten mit AFib bei Studieneinschluss im Vergleich zu den anderen Patienten höher (immer SR vs. sofort AFib $p<0,0001$, immer SR vs. Verlauf AFib $p=0,002$, sofort AFib vs. Verlauf AFib $p=0,006$).

Parameter	Immer SR (n=124)	Sofort AFib (n=30)	Im Verlauf AFib (n=13)
RA- Diameter	53±10 mm	58±12 mm	51±7 mm
LA- Diameter	38±7 mm	46±5 mm	38±7 mm
RV- Diameter	42±8	46±11	50±12
TAPSE	18±5	15±5	19±4
sPAP	63±25	64±17	64±26
ZVD	6±2	9±4	6±2

Tabelle 8: Parameter der Echokardiographie in Beziehung zu Herzrhythmusstörungen

4.4.6. Beziehung zu den Daten des Rechtsherzkatheters

Der RAP war bei den Patienten mit AFib bei Einschluss in die Studie im Vergleich zu den anderen Patienten erhöht (SR vs. AFib $p=0,288$; AFib vs. AFib im Verlauf $p=0,549$; SR vs. AFib im Verlauf $p=0,044$). Bei den übrigen Werten zeigte sich auch keine statistische Signifikanz.

Parameter	Immer SR	Sofort AFib	Im Verlauf AFib
mPAP	43±15 mmHg	40±9 mmHg	39±13 mmHg
RAP	7±5 mmHg	10±6 mmHg	5±4 mmHg
CI	2,4±0,6 l/min/m ²	2,4±0,8 l/min/m ²	2,6±0,7 l/min/m ²
HZV	4,5±1,2 l/min	4,7±1,7 l/min	4,6±1,1 l/min
venöse Sättigung	65±8%	64±7%	64±6%
PVR	526 [IQR 615]	442 [IQR 259]	569 [IQR 364]

Tabelle 9: Parameter des Rechtsherzkatheters in Beziehung zu Herzrhythmusstörungen

4.5. Mortalitätsanalyse

Bei 19 Patienten liegen keine Daten bezüglich des Überlebens vor. Diese wurden als „lost- to- follow- up“ bezeichnet. In die Mortalitätsstatistik wurden somit 148 Patienten einbezogen. Von dieser Gruppe verstarben 62 Patienten (41,9%) im Studienverlauf. Die 1-, 3- und 5- Jahres- Überlebensraten lagen bei 82,3%, 67,4% und 57,9%.

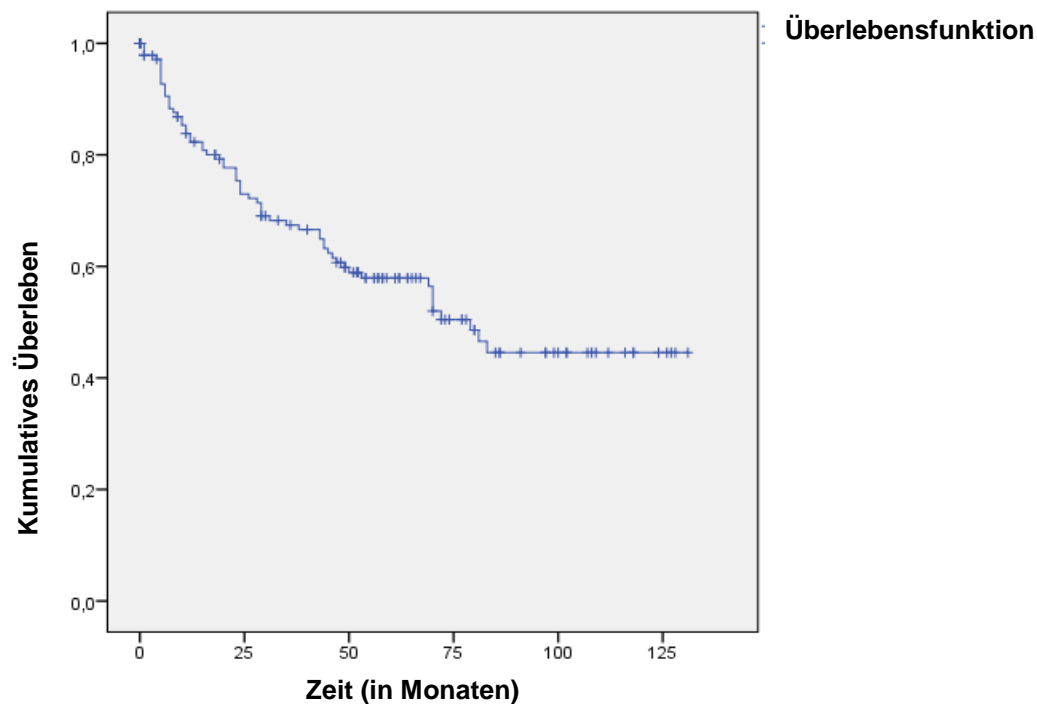


Abb.12: Kumulatives Überleben im gesamten Studienkollektiv

Im Nachfolgenden wird die prognostische Relevanz der erhobenen Parameter dargestellt.

4.5.1. Mortalität bezüglich der Ätiologie der PH

Das Mortalitätsrisiko zwischen den einzelnen PH- Ätiologien, war hochsignifikant unterschiedlich ($p < 0,001$ im Log-Rank-Test).

PH-Klassifikation	Überlebenswahrscheinlichkeit (in %)			Mittleres Überleben (in Monaten)	Anzahl der verstorbenen Patienten (n)
	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre		
IPAH	90,2	79,8	76,3	97,6±8,6	8
CVD	85,7	70,1	60,1	74,1±13,7	7
CHD	100	100	75,0	109,5±18,6	1
PVH	79,4	79,4	59,6	61,9±8,7	5
ILD	61,9	28,6	14,3	22,9±3,8	17
COPD	84,6	69,2	61,5	57,1±9,3	9
CTEPH	84,2	73,3	61,5	83,2±8,8	15

Tabelle 10: 1- , 3- und 5- Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der PH-Klassifikation

Die Patienten der Gruppe I überlebten am Längsten. Dabei hatten Patienten mit CHD die längste Überlebenszeit. Im Gegensatz dazu steht die Gruppe III der PH-Klassifikation. Hierbei fand sich bei Patienten mit ILD die kürzeste Überlebenswahrscheinlichkeit.

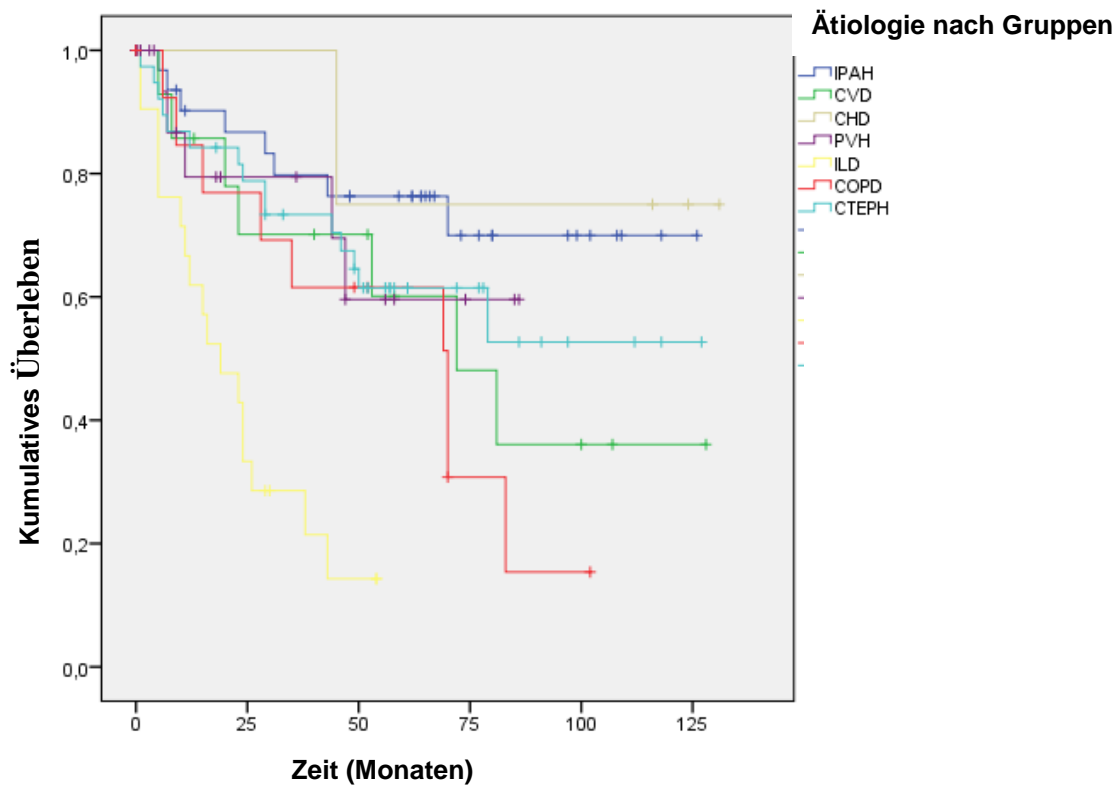


Abb.13: Überlebensfunktion nach Ätiologie

4.5.2. Mortalität bezüglich der EKG- Parameter

Die Dauer der P- Welle und die PQ- Zeit in Bezug auf das Überleben konnte bei 122 Patienten interpretiert werden. Bei 26 Patienten bestand ein AFib.

Die Dauer des QRS- Komplexes und der QT- Zeit konnte bei allen 148 Patienten bestimmt werden.

Bei der Auswertung der Dauer des jeweiligen EKG- Parameters wurden die Patienten in drei Untergruppen (Tertiale) eingeteilt.

4.5.2.1. Mortalität bezüglich der Dauer der P- Welle

Bei 122 Patienten (s.o.) wurde die Dauer der P- Welle bestimmt. Die Dauer der P- Welle betrug im 1.Tertial weniger als 0,1s (n=60), im 2.Tertial zwischen 0,1 bis 0,11s (n=24) und im 3. Tertial über 0,11s (n=38).

P- Wellen- Dauer (in sec)	Überlebenswahrscheinlichkeit (in %)			Mittleres Überleben (in Monaten)	Anzahl der verstorbenen Patienten (n)
	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre		
<0,1 (n=60)	89,7	81,0	70,2	88,1±6,7	24
0,1-0,11 (n=24)	81,8	67,4	61,8	62±9,4	9
>0,11 (n=38)	77,4	55,8	42,1	49±5,8	19

Tabelle 11: Mortalitätsrate in Beziehung zur P- Wellen- Dauer

Es zeigte sich in der univariaten Cox- Regression ein signifikantes Ergebnis bzgl. Überleben zwischen der kleinsten und längsten P- Wellendauer ($p=0,024$). Die Hazard-Ratio betrug 2,04 (95-Konfidenz-Intervall 1,1-3,79).

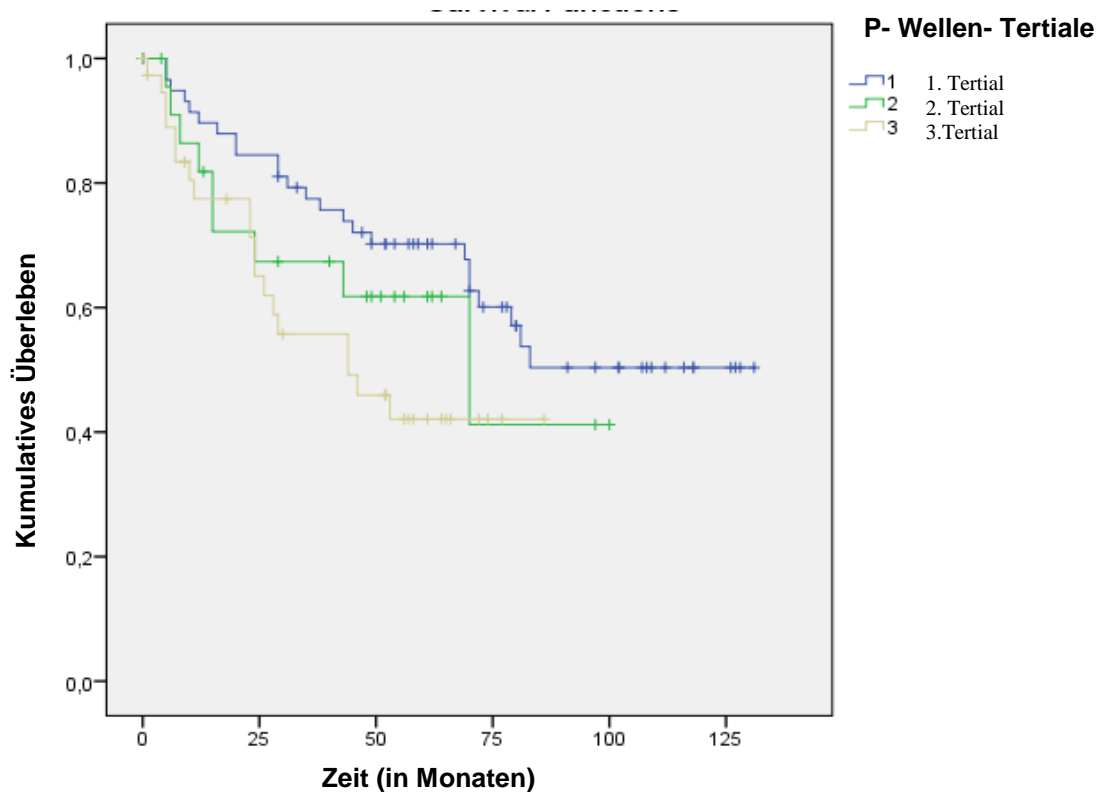


Abb.14: Überlebensfunktion in Abhängigkeit der P- Wellen- Dauer
(1. Tertial <0,1sec, 2.Tertial 0,1-0.11sec, 3.Tertial >0,11sec)

Multivariate Analyse

Bei einer multivariablen Cox- Regression zeigte sich, dass die Assoziation zwischen der Breite (Dauer) der P- Welle mit dem Überleben über das Alter der Patienten erklärt ist (p -Wert=0,012).

4.5.2.2. Mortalität bezüglich der Dauer des PQ- Intervalls

Die PQ- Zeit war bei 65 von 122 Patienten kleiner als 0,16s (1.Tertial). Bei 16 Patienten lag die Zeit zwischen 0,16- 0,17s (2. Tertial) und bei 41 Patienten war das PQ- Intervall länger als 0,17s (3.Tertial).

Bezüglich der Überlebenszeit zeigte sich keine statistische Signifikanz ($p=0,121$).

PQ- Dauer (in sec)	Überlebenswahrscheinlichkeit (in %)			Mittleres Überleben (in Monaten)	Anzahl der verstorbenen Patienten (n)
	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre		
<0,16 (n=65)	85,4	68,5	63,0	80,5±7,1	27
0,16-0,17 (n=16)	75,0	62,5	37,5	50,5±10,4	10
>0,17 (n=41)	92,1	84,0	65,7	78,9±7,5	15

Tabelle 12: Mortalitätsrate in Beziehung zur PQ- Dauer

4.5.2.3. Mortalität bezüglich der Dauer des QRS- Komplexes

Bei 64 Patienten lag die Zeit unter 0,09s (1.Tertial), 39 Patienten hatten eine Zeit zwischen 0,09-0,1s (2.Tertial) und bei 45 Patienten lag die Zeit über 0,1s (3.Tertial).

Bezüglich der Überlebenszeit in Bezug auf die QRS- Komplex- Dauer konnte keine Signifikanz festgestellt werden ($p=0,983$).

QRS- Intervall (in sec)	Überlebenswahrscheinlichkeit (in %)			mittleres Überleben (in Monaten)	Anzahl der verstorbenen Patienten (n)
	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre		
<0,09 (n=64)	87,7	70,7	57,4	78,2±7,6	25
0,09-0,1 (n=39)	81,1	69,9	58,5	67,3±7,5	18
>0,1 (n=45)	80,8	65,9	57,7	75,7±8,5	19

Tabelle 13: Mortalitätsrate in Beziehung zur Dauer des QRS- Komplexes

4.5.2.4. Mortalität bezüglich der Länge der QT- Zeit

Bei 57 Patienten lag die QT- Zeit unter 0,36s (1.Tertial). Zwischen 0,36-0,4s (2.Tertial) lag die QT- Zeit bei 46 Patienten und bei 45 Patienten über 0,4s (3.Tertial).

Es konnte keine Signifikanz festgestellt werden ($p=0,482$).

QT- Dauer (in sec)	Überlebenswahrscheinlichkeit (in %)			mittleres Überleben (in Monaten)	Anzahl der verstorbenen Patienten (n)
	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre		
<0,36 (n=57)	81,5	68,5	58,3	74,4±7,5	27
0,36-0,4 (n=46)	90,4	72,8	61,3	79,8±7,4	16
>0,4 (n=45)	77,6	60,5	53,7	70,4±8,9	19

Tabelle 14: Mortalitätsrate in Beziehung zur QT- Dauer

4.5.2.5. Mortalität bezüglich der Länge der QTc- Zeit

Die QTc- Zeit lag bei 51 Patienten im 1. und im 2. und 3. Intervall bei jeweils 42 bzw. 55 Patienten.

Es konnte keine statistische Signifikanz ($p=0,128$) gezeigt werden.

QTc- Dauer (in sec)	Überlebenswahrscheinlichkeit (in %)			mittleres Überleben (in Monaten)	Anzahl der verstorbenen Patienten (n)
	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre		
<0,36 (n=51)	84,9	71,1	55,9	73,1±8,0	22
0,36-0,4 (n=42)	82,1	61,5	51,3	64,9±8,5	23
>0,4 (n=55)	84,3	73,5	65,8	88,7±7,7	17

Tabelle 15: Mortalitätsrate in Beziehung zur QTc- Dauer

4.5.3. Mortalität bezüglich Herzrhythmusstörungen

4.5.3.1 Überleben aller Patienten unabhängig von der Art der PH

Von 113 Patienten, welche dauerhaft einen Sinusrhythmus hatten, verstarben 48 Patienten (42,5%). Von 26 Patienten mit einem bereits vorhandenen Vorhofflimmern starben 10 Patienten (38,5%). Von 9 Patienten, bei denen im Verlauf ein Vorhofflimmern aufgetreten ist, starben 4 Patienten (44,4%). Die besten mittleren Überlebenschancen hatten Patienten mit dauerhaftem Sinusrhythmus (79,4±5,4 Monate), die schlechtesten diejenigen, mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern (58,8±8,9 Monate). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,565$).

Bei einer multivariablen Cox- Regression zeigte sich, dass das Auftreten/Vorhandensein von Herzrhythmusstörungen mit dem Überleben assoziiert ist

(p- Wert=0,976), diese Assoziation aber komplett über das Alter erklärt ist (p- Wert <0,001).

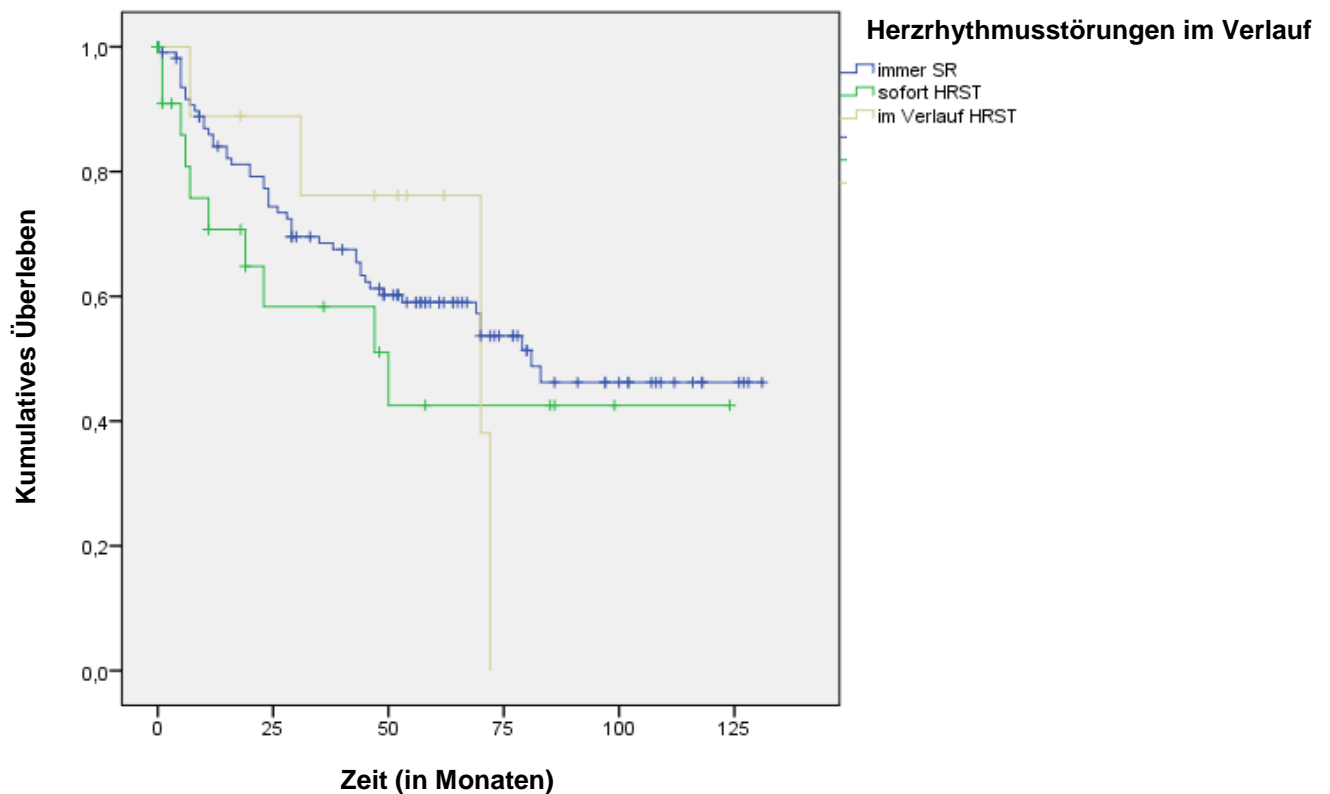


Abb.15: Überlebensfunktion nach Vorhandensein/ Auftreten der Herzrhythmusstörungen bei allen Patienten (n=148)

4.5.3.2. Überleben der Patienten mit einer PH der Gruppe 1 und 4

Um die Ergebnisse mit denen anderer Studien [61,62,64], in denen die Patienten der PH- Gruppen 1 und 4 untersucht wurde, zu vergleichen erfolgte eine Subgruppenanalyse bei den entsprechenden Patienten (n=100) des vorliegenden Kollektivs. Die Überlebensdaten lagen bei 84 von 100 Patienten vor. Insgesamt starben 31 Patienten (37%) im Studienzeitraum. Das Überleben in Abhängigkeit vom Rhythmus zeigte sich wie folgt: Patienten mit Sinusrhythmus 93,3 Monate \pm 6,2, Patienten mit AFib 58,6 Monate \pm 21,2 und Patienten mit AFib im Verlauf 52,6 Monate \pm 13,6 (p=0.151). Analog zur Analyse aller Patienten (n=148) zeigte die multivariate Analyse, dass diese Assoziation aber komplett über das Alter erklärt ist (p- Wert <0,001).

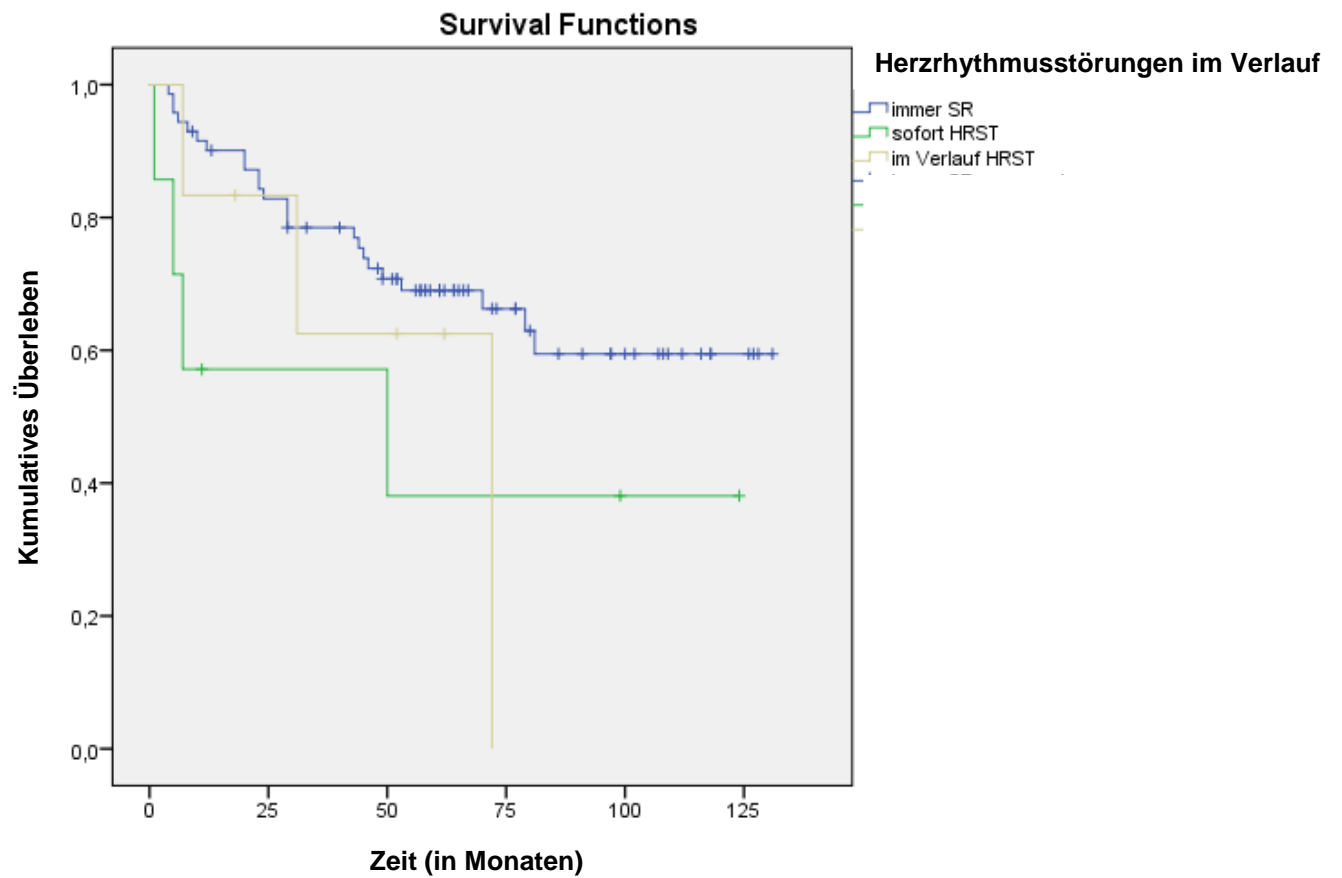


Abb.16: Überlebensfunktion nach Vorhandensein/Auftreten der Herzrhythmusstörungen bei Patienten (n=100) der PH Gruppen 1 und 4

5. Diskussion

5.1. Diskussion der Ergebnisse

In drei Studien wurden die Inzidenz und prognostische Relevanz von Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie während eines Follow-up untersucht [61,62,64]. In Analogie zu den genannten Studien traten auch in der vorliegenden Studie nur supraventrikuläre Tachykardien, genauer gesagt Vorhofflimmern, auf. Im Unterschied zu den genannten Arbeiten war die Inzidenz mit 7,8% jedoch deutlich geringer (Tongers: 11,7%; Olsson: 20,8%; Wen: 14,3%). Diese Beobachtung ist interessant, da unsere Patienten älter waren, als diejenigen in den genannten Studien (durchschnittliches Alter: Olsson: 55 Jahre; Tongers: 48 Jahre; Wen: 39 Jahre) und die Inzidenz von Vorhofflimmern mit zunehmendem Alter steigt. (von 0,5% zwischen 40.-50. Lebensjahr auf 5-15% im 80. Lebensjahr) [56]. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass Patienten mit Vorhofflimmern im Baseline- EKG oder im Verlauf älter waren, als Patienten mit Sinusrhythmus (70 Jahre \pm 8,5, 68 Jahre \pm 11 und 61 Jahre \pm 15; AFib vs. SR: $p=0,002$, AFib im Verlauf vs. SR: $p=0,110$). Die Altersdifferenz zwischen den Patienten mit Vorhofflimmern im Baseline- EKG bzw. Vorhofflimmern im Verlauf des Follow-up, war statistisch nicht signifikant ($p=0,705$). Vergleiche mit den anderen Studien zeigen, dass in der Studie von Wen et al. das Alter der Patienten mit supraventrikulären Arrhythmien (Vorhofflattern, Vorhofflimmern, atriale Tachykardien) 39 \pm 15 Jahre betrug, bei Olsson et al. (Vorhofflattern, Vorhofflimmern) 58 Jahre (Spanne 50-69 Jahre) und bei Tongers et al. (Vorhofflattern, Vorhofflattern, AVNRT) 49 \pm 13 Jahre. Innerhalb der verschiedenen supraventrikulären Arrhythmien wurde bzgl. Alter und Art der Arrhythmien, (sicherlich aufgrund der kleinen Fallzahlen) nicht weiter differenziert.

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit Vorhofflimmern war in der vorliegenden Studie, wie auch in den anderen genannten Studien, kürzer als bei Patienten mit Sinusrhythmus, jedoch fand sich hier keine statistische Signifikanz (Sinusrhythmus: 79,4 Monate \pm 5,4 vs. AFib: 64,4 Monate \pm 12,9 vs. AFib im Verlauf 58,8 Monate \pm 8,9; $p=0,565$).

Konkordant zu den anderen zitierten Studien zeigte sich, dass Patienten mit Vorhofflimmern, wenn auch hier statistisch nicht signifikant, eine schlechtere Prognose haben. Mit Ausnahme des Alters, werden andere Faktoren, wie die Hämodynamik diskutiert, worauf im folgenden Absatz näher eingegangen wird.

5.1.1. Echokardiographie und Rechtsherzkatheter

Bei der Betrachtung der echokardiographischen Parameter (RA- /LA-Diameter, TAPSE) zeigt sich, dass die Werte der Patienten mit Sinusrhythmus bzw. Vorhofflimmern während des Follow- up jeweils sehr ähnlich sind, und die Patienten mit Vorhofflimmern im Baseline- EKG jeweils höhere Werte für den RA- /LA-Durchmesser bzw. niedrigere Werte für die TAPSE aufweisen.

Eine Studie von Rottländer et al. zeigte ebenfalls eine verminderte TAPSE bei Patienten mit Vorhofflimmern (Patienten mit PAH: SR $20,99 \pm 0,87$ vs. AFib: $17,74 \pm 0,94$; $p < 0,05$, Patienten mit PH Gruppe 2: SR: $22,32 \pm 1,25$ vs. $17,45 \pm 0,94$) [72]. Diese Ergebnisse sind analog zu denen der vorliegenden Studie, die eine reduzierte TAPSE bei Patienten mit Vorhofflimmern (15 ± 5 mm), im Vergleich zu den Patienten mit Sinusrhythmus (18 ± 5 mm), zeigte, wohingegen die TAPSE bei Patienten mit Vorhofflimmern während des Follow- up ähnlich denen der Patienten mit Sinusrhythmus waren (19 ± 4 mm).

In anderen Studien zeigten sich bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie und Herzrhythmusstörungen erhöhte Werte für den rechts atrialen Druck (RAP, Olsson: SR 6 mmHg (2- 9) vs AFlu/AFib 8 mmHg (3- 13), Rottländer: Patienten mit PAH: SR $8,9 \pm 0,49$ mmHg vs AFib $11,43 \pm 0,65$ mmHg) und den pulmonal vaskulären Widerstand (PVR, Olsson SR 700 (436-869) $\text{dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^{-5}$ vs AFlu/AFib 880 (721-1066) $\text{dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^{-5}$, Rottländer: Patienten mit PAH: SR 599 ± 48 $\text{dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^{-5}$ vs AFib 606 ± 56 $\text{dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^{-5}$, Patienten mit PH-Gruppe 2: SR 358 ± 62 $\text{dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^{-5}$ vs. AFib 440 ± 62 $\text{dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^{-5}$) [61,72]. Interessanterweise war in unserer Studie der RAP bei den Patienten, die während des Follow- up Vorhofflimmern entwickelten, niedriger als in den anderen Studien (7 ± 5 vs. 5 ± 4 mmHg), während der erhöhte Wert für den PVR ohne klinische Relevanz war (AFib im Verlauf: 526 $\text{dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^{-5}$; SR: 569 $\text{dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^{-5}$). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sollte bedacht werden, dass es sich bei diesen Befunden um „Baseline- Daten“ handelt, welche keinerlei Auskunft über eine mögliche Progression der pulmonalen Hypertonie im Verlauf mit einem entsprechenden Anstieg der Parameter vor dem Auftreten von Vorhofflimmern geben. Wie bereits in den anderen Studien gesehen, scheinen erhöhte Werte des RAP und PVR ein Risikofaktor für das Auftreten von Arrhythmien zu sein.

5.1.2. EKG- Parameter

Die prognostische Relevanz verschiedener EKG- Parameter war bereits Gegenstand mehrerer Studien. In einer Studie war, adjustiert für Alter und Geschlecht, eine

verlängerte Dauer der P- Welle ein Risikofaktor für das Auftreten von Vorhofflimmern im Verlauf [73]. In einer Studie von Genovesi et al. wurde die Dauer der P- Welle bei Dialysepatienten mit und ohne eine Anamnese für Vorhofflimmern untersucht [66]. In dieser Studie hatten Patienten mit einer Anamnese bzgl. Vorhofflimmern eine längere P- Wellendauer als Patienten ohne Vorhofflimmern ($153 \text{ ms} \pm 16$ vs. $142 \text{ ms} \pm 7$). Die Ergebnisse sind nicht direkt vergleichbar mit denen unserer Studie, da viele jener Patienten eine reduzierte LV- EF hatten bzw. in der Echokardiographie eine linksventrikuläre Hypertrophie zeigten. Im Gegensatz zu der Studie von Genovesi et al. fanden wir keine Unterschiede bzgl. der P- Wellendauer bei Patienten mit Sinusrhythmus, bzw. Vorhofflimmern während des Follow- up.

Die Dauer des QRS- Komplexes wurde von Sun et al. untersucht [68]. Bei 212 Patienten mit einer idiopathischen pulmonal- arteriellen Hypertonie wurde ein 12- Kanal- EKG geschrieben. Eine Verlängerung des QRS- Komplexes $> 0,12 \text{ s}$ zeigte sich bei 16,5% der Patienten und war ein unabhängiger Prädiktor bezüglich der Mortalität mit einem 2,5- fach erhöhten Risiko für Tod. In dieser Studie war die Verlängerung der QRS- Dauer positiv mit den Diametern des rechten Vorhofes und rechten Ventrikels korreliert. Die hämodynamischen Daten der Patienten mit einer QRS- Dauer $\leq 0,12 \text{ s}$ waren ähnlich (Gruppe 1: $\text{QRS} < 120 \text{ ms}$ und Gruppe 2: $\text{QRS} \geq 120 \text{ ms}$): mRAP (Gruppe 1: $7,4 \text{ mmHg} \pm 5,9$; Gruppe 2: $8,6 \text{ mmHg} \pm 7,8$; $p=0,30$), mPAP (Gruppe 1: $61,1 \text{ mmHg} \pm 16,1$, Gruppe 2: $60,9 \text{ mmHg} \pm 18,7$; $p=0,53$) und PVR (Gruppe 1: $1360 \pm 824 \text{ dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^5$, Gruppe 2: $1480 \pm 784 \text{ dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^5$; $p=0,69$). Im Gegensatz dazu war in unserer Studie das Überleben bei Patienten mit einer QRS- Dauer $> 0,1 \text{ s}$ (3.Tertial) nicht verkürzt, wobei bei unseren Patienten die Werte der atrialen Diameter und des PVR niedriger waren.

In bisher zwei Studien wurde die QTc- Dauer zwischen Kontrollpersonen und Patienten mit verschiedenen Formen einer pulmonalen Hypertonie verglichen [69,70]. In diesen Studien waren die QTc- Dauern bei Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie erhöht: Hong- Liang's Studie, schwere PH: $428,6 \text{ ms} \pm 32,8$, leichte bis mittelschwere PH: $423,1 \text{ ms} \pm 30,2$; Kontrollgruppe: $411,1 \text{ ms} \pm 28,4$; Kriterien für eine leichte bis mittelschwere PH: $\text{mPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$ und $< 60 \text{ mmHg}$, Kriterien für eine schwere PH: $\text{mPAP} \geq 60 \text{ mmHg}$ und in der Studie von Rich et al.: QTc- Intervall $454,8 \text{ ms} \pm 29$ bei Patienten mit PH vs. $429 \text{ ms} \pm 18$ Patienten der Kontrollgruppe. In der vorliegenden Studie lag die QTc- Zeit bei $410 \text{ ms} \pm 4$. Vergleichend mit den Patienten dieser beiden Studien zeigt sich, dass der mPAP (einziger angegebener Wert zur Hämodynamik) bei den Patienten von Hong-Liang deutlich höher als bei unseren Patienten ist (leichte bis mittelschwere PH: $47,3 \pm 8,2 \text{ mmHg}$, schwere PH: $74,9 \pm 13,9 \text{ mmHg}$). In der Studie von Rich et al. fanden

sich ebenfalls höhere Werte für den RAP ($8,8 \pm 5,5$ mmHg), den mPAP ($47,4 \pm 11,4$ mmHg) und den PVR (856 ± 416 dyn*s/cm⁻⁵). In der Studie von Hong- Liang korrelierte bei den weiblichen Patienten die QTc- Dauer mit dem PVR ($r=0,207$; $p=0,03$) und in der Studie von Rich et al. fanden sich Korrelation zwischen dem im MRT gemessenen Parametern enddiastolisches RV- Volumen ($r=0,67$; $p<0,001$), rechtsventrikuläre Masse ($r=0,51$; $p<0,05$) und der RV- EF ($r=0,49$; $p<0,05$).

Die Ergebnisse der Studien zur Dauer des QRS- Komplexes und der QTc- Dauer zeigen, dass die dort eingeschlossenen PH- Patienten höhere Werte für die invasiv gemessenen hämodynamischen und die mittels MRT erfassten Parameter aufwiesen [68–70]. Diese Befunde lassen den Schluss zu, dass eine Verlängerung der QRS- Dauer/der QTc- Dauer Ausdruck einer rechtskardialen Belastung durch die PH ist. Die schlechtere Prognose der Patienten mit erhöhten Werten für die QRS- und QTc- Dauer erklärt sich somit vermutlich durch die höhere Rechtsherzbelastung.

5.2. Diskussion der Methodik

Die vorliegende Studie weist Limitationen auf. Durch das retrospektive Design wurde möglicherweise die Inzidenz von Arrhythmien unterschätzt, da die EKG's nur „Momentaufnahmen“ des Herzrhythmus zum Zeitpunkt der Ableitung darstellen, so dass selbstlimitierende Arrhythmieepisodes nicht erfasst wurden. Zusätzlich lagen keine echokardiographischen und hämodynamischen Follow- up Daten vor. Das Studienkollektiv umfasste alle PH- Gruppen, mit Ausnahme der Gruppe 5, wobei die Gruppe 2 überrepräsentiert war, was die Vergleichbarkeit mit anderen Studien, in welchen überwiegend Patienten der Gruppen 1 und 4 untersucht wurden, einschränkt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Auftreten von AFib bei PH- Patienten die Prognose verschlechtert und eine Verlängerung der P- Welle ($>0,11$ s) mit einer verkürzten Überlebenszeit assoziiert ist. Das Alter tritt hierbei als Confounder auf, weshalb dieser Befund insbesondere für junge PH- Patienten relevant ist.

5.2.1. Echokardiographie

Die Diagnose der PH muss bei klinischem Verdacht zügig und umfassend in einem Expertenzentrum gestellt werden, damit jeder Patient die für ihn bestmögliche Therapie erhält und damit die Mortalität sinkt [1,9]. Dabei sind non- invasive Techniken die ersten Untersuchungen, welche der Patient durchläuft [1].

Die transthorakale Echokardiographie spielt auch weiterhin eine bedeutende Rolle, sowohl in der Erstdiagnostik, als auch in Verlaufsuntersuchungen [1,9,74,75]. Echokardiographische Befunde beinhalten die Messung der Vorhof- und Ventrikelgrößen, die Abschätzung des systolischen PAP, Trikuspidalklappen-Regurgitationsgeschwindigkeit (TRV), den linksventrikulären Exzentrizitätsindex und die Kontraktilität des rechten Ventrikels. Dies ist durch unterschiedliche Variablen messbar z.B. TAPSE [74]. Es konnte gezeigt werden, dass der sPAP in Ruhe keinen Einfluss auf prognostische Faktoren oder auch sich daraus entwickelnde therapeutische Konsequenz hat [1,8,76]. Echokardiographische Doppleruntersuchungen, wie z.B. strain oder strain rate imaging, werden immer mehr zu prognostisch wichtigen Faktoren. Abschließende Empfehlungen hinsichtlich einer standardisierten Untersuchung stehen noch aus [1,77]. Weiterhin liegt eine Limitation bei der Qualität der Untersuchung vor, da diese stark vom Untersucher abhängig ist, so dass diese vorrangig in PH- spezialisierten Zentren durchgeführt werden sollte [1,78].

Weitere diagnostische Möglichkeiten sind belastungsabhängige Untersuchungen z.B. Spiroergometrie oder auch die Stressechokardiographie. Sie haben einen prognostischen Faktor, welcher bisher in den Leitlinien noch keinen Einsatz gefunden hat [9,79]. Die Spiroergometrie ist als alleinige Untersuchung nicht aussagekräftig, kann aber in Hinsicht einer Differenzierung der PH- Ätiologie, insbesondere CTEPH und IPAH, verlässliche Zusatzinformationen liefern. Scheidl et al. untersuchte bei CTEPH- und IPAH- Patienten, welche die Baselinediagnostik durchlaufen hatten, die arteriellen und endtidalen CO₂- Partialdrücke unter einer spiroergometrischen Untersuchung (entidaler CO₂- Partialdruck in Ruhe vs. Belastung in mmHg: 8,6 (3,0–13,7) versus 4,4 (0,9–9,0) ($p < 0,001$) und 9,3 (3,3–13,1) versus 4,1 (0,0–8,8) mmHg ($p < 0,001$)). Er zeigte, dass diese Untersuchung eine gute Möglichkeit der Differenzierung dieser beiden Entitäten ist [80]. Sie sollte deshalb als Zusatzuntersuchung mit in den Diagnostikalgorithmus aufgenommen werden. Die Stressechokardiographie ist ein neues Verfahren, welches in großen PH-Zentren aktuell klinisch untersucht wird [9]. Nagel et al. zeigte, dass bei Patienten der Gruppe I (PAH assoziiert mit Sklerodermie) der Goldstandard der Erstdiagnostik der Rechtsherzkatheder bleibt. Allerdings könnte ein Patientenkollektiv, bei dem eine Sklerodermie bekannt ist, von einer Stressechokardiographie als Screeningmethode profitieren (Sensitivität von 95,2% mittels Stressechokardiographie bei einer manifesten PH vs. Sensitivität von 72,7% mittels Echokardiographie in Ruhe) [81].

5.1.2. Kardiale Magnetresonanztomographie

Das kardiale MRT zeigt eine höhere Genauigkeit in der Messung der Morphologie und Funktionalität des rechten Ventrikels, sowie des Herzzeitvolumens im Vergleich mit der Echokardiographie [1,82,83]. Gleichzeitig sind invasiv gemessene Parameter vergleichbar mit cMRT- Befunden [84,85].

Zudem scheint das cMRT einen diagnostischen Stellenwert in der Follow- up- Untersuchung zu haben. Es könnte vermeintlich ein Rechtsherzversagen früher aufzeigen [82,83,85]. Alunni et al zeigte, dass eine Vergrößerung des Volumens des rechten Ventrikels (RVESV in ml: PH- Klasse I: 71,5 (57,6- 90,4); PH- Klasse II: 66,9 (46,0- 133,7); PH- Klasse III: 119,6 (74,5- 139,4); PH- Klasse IV: 141,7 (128,7-153,0) $p=0,0059$), eine vermindertes Schlagvolumen der rechten Kammer (RVEF in %: PH- Klasse I: 36,5 (29,5- 38,4); PH- Klasse II: 32,0 (17,1- 42,8); PH- Klasse III: 21 (14,9- 28,3); PH- Klasse IV: 13 (9,6- 15,0); $p= 0,0005$) und eine Verkleinerung der linksventrikulären Fläche als unabhängige Mortalitätsfaktoren auftreten können. Eine Differenzierung der unterschiedlichen PH- Klassen I und II zu III und IV zeigte eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 54%, bei einer 35,2%- igen rechtsventrikulären Ejektionsfraktion [84].

Eine verlängerte QRS/ QT- Zeit im EKG kann ein Zeichen für eine rechtskardiale Belastung sein. Möglich wäre, eine Follow- up- MRT- Untersuchung, als non- invasive Diagnostik durchzuführen, um im Interesse des Patienten eine invasive Untersuchung mittels RHK hinauszuzögern. Nichtsdestotrotz bleibt die RHK- Untersuchung in der Baselinediagnostik der Goldstandard.

Swift et al. stellte im Jahr 2011 eine Studie vor, in der mittels MRT- Untersuchungen (ECG- gate spin echo double inversion) ein PFA- Score verfasste wurde, in dem er Artefakte im Blutfluss der Pulmonalarterie maß. Er beschrieb 5 Stufen in Abhängigkeit des räumlichen Vorkommens (0= keine Auffälligkeiten, 1= segmental, 2= lobär, 3=distal Hauptbronchus, 4= proximal Hauptbronchus, 5= Truncus) für die rechte und linke Pulmonalarterie. Es zeigte sich eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 85% in einer Kohorte unterschiedlicher Ätiologien einer PH. Weiterhin wurde von einer hohen Korrelation zu den hämodynamischen Parametern (PVR, mPAP, CI) berichtet ($p<0,0001$). Ebenso zeigte sich ein positiver Vorhersagewert in der Mortalität (19 Monate follow- up) ($p=0,005$). [82]

Die Anwendung des cMRT wird vor allem bei Patienten empfohlen, welche keine optimalen Schallbedingungen zeigen oder die Untersuchung aus anderen Gründen nicht möglich ist. Als weitere Vorteile werden die Exaktheit und Reproduzierbarkeit der

Ergebnisse genannt, die, wie oben beschrieben, in der Echokardiographie stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist [82].

Limitierend für eine First- Linie- Untersuchungstechnik sind dabei die Verfügbarkeit, die Untersuchungsdauer und auch finanzielle Aspekte zu diskutieren.

6. Zusammenfassung

Einleitung: Definitionsgemäß zeigt sich bei der PH im Rechtsherzkatheter ein mittlerer pulmonal-arterieller Druck von ≥ 25 mmHg in Ruhe, ein Wedge-Druck ≤ 15 mmHg bei den präkapillären Formen und >15 mmHg bei der postkapillären PH. Der Lungengefäßumbau (Remodelling) und die sich entwickelnde Rechtsherzbelastung (Hypertrophie und Dilatation), begünstigt das Auftreten von Arrhythmien. Die vorliegende Arbeit untersucht den Zusammenhang zwischen PH und Herzrhythmusstörungen zum Zeitpunkt der Diagnose und im Verlauf der Erkrankung, mittels EKG- Follow- Up- Untersuchungen.

Methoden: Es wurden 167 Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren mit der Erstdiagnose PH in die Studie eingeschlossen. Die EKG's des ersten Visits und einer aller 3 Monate stattfindenden Wiedervorstellung wurden ausgewertet. Diese Parameter wurden mit weiteren Untersuchungsergebnissen (klinische Daten, Basis-Echokardiographie und Basis- RHK) in Relation gesetzt.

Ergebnisse: Bei 25,8% der Patienten konnten wir supraventrikuläre Rhythmusstörungen feststellen. Die Patienten der PH-Gruppe II (PVH) waren mit 57,1% überdurchschnittlich betroffen. Es konnte gezeigt werden, dass das Auftreten eines AFib die Überlebensdauer beeinflusst (mittleres Überleben bei SR 79,4 Monate \pm 5,4; AFib 64,6 Monate \pm 12,9; AFib im Verlauf 58,8 Monate \pm 8,9).

Die Auswertung der EKG- Daten ergibt, dass eine pathologisch verlängerte P-Welle ($>0,11$ s) mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht ($p<0,024$). Vor allem in der Gruppe II (PVH) zeigte sich eine verlängerte P- Wellendauer.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Studie bestätigt eine erhöhte Prävalenz von Herzrhythmusstörungen bei pulmonaler Hypertonie. Das Auftreten von AFib bei PH-Patienten verschlechtert die Prognose. Eine Verlängerung der P- Welle ($>0,11$ s) ist mit einer verkürzten Überlebenszeit assoziiert.

7. Abstract

Introduction: By definition, pulmonary hypertension (PH) indicates a mean pulmonary artery pressure of ≥ 25 mmHg at rest, measured during right heart catheterization. There are pre- (≤ 15 mmHg) and postcapillary (15 mmHg) forms of pulmonary hypertension. This is followed by a remodeling of pulmonary vascular with an evolving right-heart overload (hypertrophy and dilatation) which itself promotes arrhythmia. This work studies the relation of pulmonary hypertension and arrhythmia at the time of diagnosis on the one hand and at the process of the disease on the other hand, using electrocardiogram- follow- up- research.

Methods: The study includes 167 patients in a period of 10 years with pulmonary hypertension as the first diagnosis. The electrocardiogram of the first visits and of the re- visits, every three months, has been evaluated. Afterwards, the parameters have been put in relation to further research results (clinical data, echocardiography and right- heart catheterization).

Results: On 25,8% of the patients (main unit=43) has been located supraventricular arrhythmia. Especially patients of PH group 2 (PVH) were affected above average (57,1%). It could be shown that the incidence of atrial fibrillation (AFib) is affecting the remaining time to survive (mean survival with sinus rhythm 79,4 month \pm 5,4; AFib newly 64,6 month \pm 12,9; AFib onset of atrial fibrillation during follow up 58,8 month \pm 8,9). Evaluating the electrocardiogram data was showing a pathological extended p-wave ($>0,11$ s) coming along with an increased risk of mortality ($p<0,024$). An extended period of the p-wave could be especially shown in the second group (PVH), but with no influence on the survival.

Summary: The present study confirms an increasing prevalence of cardiac arrhythmia with pulmonary hypertension. The occurrence of AFib worsens the prognosis in patients with PH and an extension of the P-Wave ($>0,11$ s) is associated with a shortened survival time.

8. Literatur

1. Galie N., Humbert M, Vachiery J, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2015;903–975.
2. Olschewski H. Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. *Dtsch med Wochenschr* 2006;131:635–638.
3. Rubin Lewis J. Primary Pulmonary Hypertension. *The New England journal of medicine* 1997;113.
4. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, Gomez A, Martinez-Guerra ML, Beltran M. Survival in primary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994;1733–1744.
5. Tueller C, Stricker H, Soccal P, Tamm M, Aubert JD, Maggiorini M, Zwahlen M, Nicod L. Epidemiology of pulmonary hypertension: new data from the Swiss registry 2008;379–384.
6. Rich S. M.D., Dantzker D. MD, Ayres S. MD, Bergofsky E. MD, Brundage B. MD, Detre K., M.D., Dr.P.H., et al. Primary pulmonary hypertension: A national prospective study. *Annals of Internal Medicine* 1987;1987:216–223.
7. D'Alonzo G.E., DO, Robyn J. Barst, MD, Stephen M. Ayres, MD, Edward H. Bergofsky, MD, Bruce H. Brundage, MD, Katherine M. Detre, MD, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: Results from a national prospective registry. *Annals of Internal Medicine* 1991;343–349.
8. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *The European respiratory journal* 2005;25:244–249.
9. Kovacs G., Dumitrescu D, Barner A., Greiner G., Grünig E., Hager A., Köhler T., Kozlik-Feldmann R. Klassifikation und initiale Diagnostik. *Dtsch med Wochenschr* 2016;141:S10–S18.
10. Schmeisser A, Schroetter H, Braun-Dulleaus RC. Management of pulmonary hypertension in left heart disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2013;131–151.
11. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62:D34–41.
12. Rubin M. Tuder, M.D.a,b, John C. Marecki, Ph.D.c, Amy Richter, B.S.d, Iwona Fijalkowska. Pathology of Pulmonary Hypertension. *Clin Chest Med.* March 2007;23–vii.
13. Olschewski A., Berghausen E.M., Eichstaedt C.A., Fleischmann B.K., Grünig E., Grünig G. Pathobiologie, Pathologie und Genetik der pulmonalen Hypertonie. *Dtsch med Wochenschr* 2016:S4–S9.
14. Olschewski H, Rose F, Grunig E, Ghofrani HA, Walmrath D, Schulz R, et al. Cellular pathophysiology and therapy of pulmonary hypertension. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 2001;138:367–377.
15. Hegewald MJ, Markewitz B, Elliott CG. Pulmonary hypertension: clinical manifestations, classification and diagnosis. *International journal of clinical practice.* Supplement 2007;5–14.
16. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;43:40S–47S.

17. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62:D42-50.
18. Leschke M, Wadlich A, Waldenmaier S, Faehling M. Diagnostik der pulmonalen Hypertonie. *Der Internist* 2009;50:1086, 1088-90, 1092-100.
19. Ahearn GS, Tapsen VF, Rebeiz A, Greenfield JC. Electrocardiography to Define Clinical Status in Primary Pulmonary Hypertension and Pulmonary Arterial Hypertension Secondary to Collagen Vascular Disease. *Chest* 2002;122:524–527.
20. Troster N, Kovacs G, Olschewski H. Pulmonale Hypertonie. Kurzatmiger Patient-- nicht immer ist er nur untrainiert. *MMW Fortschritte der Medizin* 2014;156:49-52; quiz 53.
21. Denton CP, Cailes JB, Phillips GD, Wells AU, Black CM, Bois RM. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 1997;36:239–243.
22. Vachiéry JL, Brimiouille S, Crasset V, Naeije R. False-positive diagnosis of pulmonary hypertension by Doppler echocardiography. *European Respiratory Journal* 1998;12:1476–1478.
23. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnold A, et al. The 6-min Walk Test*. *Chest* 2003;123:387–398.
24. Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *The Lancet* 2003;361:1533–1544.
25. Berend N. Respiratory disease and respiratory physiology: putting lung function into perspective interstitial lung disease. *Respirology (Carlton, Vic.)* 2014;19:952–959.
26. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Kim NH. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24:273–286.
27. Schumichen C. Leitlinie für die Lungenzintigraphie, Vol 38; 1999.
28. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, Perrot M de, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2004;23:637–648.
29. Ley S, Kreitner K-F, Fink C, Heussel CP, Borst MM, Kauczor H-U. Assessment of pulmonary hypertension by CT and MR imaging. *European radiology* 2004;14:359–368.
30. Celermajer DS, Marwick T. Echocardiographic and right heart catheterization techniques in patients with pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Cardiology* 2008;125:294–303.
31. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Iqbal V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105–3111.
32. Ewert R, Olschewski H, Ghofrani HA, Opitz CF. Die frühe Diagnose und Therapie der pulmonalen Hypertonie – Aspekte einer Vision. *Pneumologie* 2013;67:376–387.
33. Rosenkranz S, Lang IM, Blindt R, Bonderman D, Bruch L, Diller GP, et al. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen: Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2016. *Dtsch med Wochenschr* 2016;141:S48-S56.
34. Rich Stuart, Kaufmann Elizabeth, Levy Paul S. The Effect of High Doses of Calcium-Channel Blockers on Survival in Primary Pulmonary Hypertension.
35. Hoeper MM, Aplitz C, Grünig E, Halank M, Ewert R, Kaemmerer H, et al. Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensuskonferenz 2016. *Dtsch med Wochenschr* 2016;141:S33-S41.

36. Voswinckel R, Reichenberger F, Gall H, Seeger W, Grimminger F, Ghofrani HA. Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie. *Der Internist* 2009;50:1101-2, 1104-9.
37. Tantini B, Manes A, Fiumana E, Pignatti C, Guarnieri C, Zannoli R, et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic research in cardiology* 2005;100:131–138.
38. Corbin Jackie D., Sharron H. Francis. Cyclic GMP Phosphodiesterase-5: Target of Sildenafil: Target of Sildenafil. *Journal of Biological Chemistry* 1999;274:13729–13732.
39. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *ACC Current Journal Review* 2002;11:30.
40. Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Staehler G, Behr J, et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *The European respiratory journal* 2010;36:792–799.
41. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine* 2013;369:319–329.
42. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *The European respiratory journal* 2015;45:1293–1302.
43. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62:D92-9.
44. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2011;141:702–710.
45. Holter NJ. New Method for Heart Studies: Continuous electrocardiography of active subjects over long periods is now practical. *Science* 1961;134:1214–1220.
46. Haberl R. EKG pocket. 5th ed. Grünwald: Börm Bruckmeier; 2013.
47. Su L, Borov S, Zrenner B. 12-lead Holter electrocardiography. Review of the literature and clinical application update. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* 2013;24:92–96.
48. Gerner D., Lannelli P., Schießle E., Prof. Bioelektronische Sensorik zur Erfassung und Auswertung von Bioelektronische Sensorik zur Erfassung und Auswertung von cardioelektrophysiologischen Signalen. Studienarbeit; 2003.
49. Olshausen KE. EKG-Information: Vom Anfänger zum Profi. Darmstadt: Steinkopff Verlag Darmstadt; 2005.
50. Braun J, Dormann AJ. Klinikleitfaden Innere Medizin. 12th ed. s.l.: Urban Fischer Verlag - Fachbücher; 2015.
51. So C-S. Praktische EKG-Deutung: [Einführung in die Elektrokardiographie] ; 8 Tabellen. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2004.
52. Hahn J-M. Checkliste Innere Medizin. 7th ed. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
53. Erdmann E. Klinische Kardiologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011.
54. Sommer P, Hindricks G. Herzrhythmusstörungen. *Notf.med.* up2date 2012;7:243–256.

55. Herold G (ed). Innere Medizin 2016: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl.; 2016.
56. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2016;18:1609–1678.
57. Hennersdorf MG, Strauer BE. Vorhofflimmern. *Der Internist* 2006;47:990, 992-5, 997-1000.
58. Hammwöhner M, Goette A. Herzrhythmusstörungen und deren Therapie entsprechend aktuellen Empfehlungen. *Dtsch med Wochenschr* 2010;135:2461–2476.
59. Schwab JO, Luderitz B. Vorhofflimmern: Frequenz- oder Rhythmuskontrolle-- Welche Strategie für welchen Patienten? *Zeitschrift für Kardiologie* 2005;94 Suppl 4:IV/49-52.
60. Werdan K, Braun-Dullaeus R, Presek P. Anticoagulation in atrial fibrillation: NOAC's the word. *Deutsches Arzteblatt international* 2013;110:523–524.
61. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoeper MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology* 2013;167:2300–2305.
62. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp J-M, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *American heart journal* 2007;153:127–132.
63. Ruiz-Cano MJ, Gonzalez-Mansilla A, Escribano P, Delgado J, Arribas F, Torres J, et al. Clinical implications of supraventricular arrhythmias in patients with severe pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Cardiology* 2011;146:105–106.
64. Wen L, Sun M-L, An P, Jiang X, Sun K, Zheng L, et al. Frequency of supraventricular arrhythmias in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *The American journal of cardiology* 2014;114:1420–1425.
65. Medi C, Kalman JM, Ling L-H, Teh AW, Lee G, Lee G, et al. Atrial electrical and structural remodeling associated with longstanding pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy in humans. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2012;23:614–620.
66. Genovesi S, Fabbrini P, Pieruzzi F, Galbiati E, Sironi E, Pogliani D, et al. Atrial fibrillation in end stage renal disease patients: influence of hemodialysis on P wave duration and atrial dimension. *Journal of nephrology* 2015;28:615–621.
67. Shen J, Johnson VM, Sullivan LM, Jacques PF, Magnani JW, Lubitz SA, et al. Dietary factors and incident atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *The American journal of clinical nutrition* 2011;93:261–266.
68. Sun P-Y, Jiang X, Gomberg-Maitland M, Zhao Q-H, He J, Yuan P, et al. Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:374–380.
69. Hong-liang Z, Qin L, Zhi-hong L, Zhi-hui Z, Chang-ming X, Xin-hai N, et al. Heart rate-corrected QT interval and QT dispersion in patients with pulmonary hypertension. *Wiener klinische Wochenschrift* 2009;121:330–333.
70. Rich JD, Thenappan T, Freed B, Patel AR, Thisted RA, Childers R, et al. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts

- mortality in pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology* 2013;167:669–676.
71. Comp4. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002;166:111–117.
 72. Rottlaender D, Motloch LJ, Schmidt D, Reda S, Larbig R, Wolny M, et al. Clinical impact of atrial fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *PloS one* 2012;7:e33902.
 73. Magnani JW, Johnson VM, Sullivan LM, Gorodeski EZ, Schnabel RB, Lubitz SA, et al. P wave duration and risk of longitudinal atrial fibrillation in persons \geq 60 years old (from the Framingham Heart Study). *The American journal of cardiology* 2011;107:917–921.e1.
 74. Leuchte H.H., ten Freyhaus H., Gall H., Halank M., Hoeper M.M., Kaemmerer H., Kähler C. Risikostratifizierung und Verlaufskontrollen bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie. *Dtsch med Wochenschr* 2016:S19–S25.
 75. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal* 2012;39:589–596.
 76. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40:780–788.
 77. Haeck MLA, Scherptong RWC, Marsan NA, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal peak systolic strain in patients with pulmonary hypertension. *Circulation. Cardiovascular imaging* 2012;5:628–636.
 78. Fisher MR, Forfia PR, Chamara E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009;179:615–621.
 79. Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, Opitz CF, Bruch L, Halank M, et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Cardiology* 2013;167:1193–1198.
 80. Scheidl SJ, Englisch C, Kovacs G, Reichenberger F, Schulz R, Breithecker A, et al. Diagnosis of CTEPH versus IPAH using capillary to end-tidal carbon dioxide gradients. *The European respiratory journal* 2012;39:119–124.
 81. Nagel C, Henn P, Ehlken N, D'Andrea A, Blank N, Bossone E, et al. Stress Doppler echocardiography for early detection of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis research & therapy* 2015;17:165.
 82. Swift AJ, Rajaram S, Marshall H, Condliffe R, Capener D, Hill C, et al. Black blood MRI has diagnostic and prognostic value in the assessment of patients with pulmonary hypertension. *European radiology* 2012;22:695–702.
 83. Swift AJ, Rajaram S, Campbell MJ, Hurdman J, Thomas S, Capener D, et al. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation. Cardiovascular imaging* 2014;7:100–106.
 84. Alunni J-P, Degano B, Arnaud C, Tetu L, Blot-Souletie N, Didier A, et al. Cardiac MRI in pulmonary artery hypertension: correlations between morphological and functional parameters and invasive measurements. *European radiology* 2010;20:1149–1159.

85. van de Veerdonk, Marielle C, Kind T, Marcus JT, Mauritz G-J, Heymans MW, Bogaard H-J, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;58:2511–2519.

9. Anhang

9.1. Abkürzungsverzeichnis

6MWT	six minute walk test, Sechs- Minuten- Gehtest
ALK1	activin receptor- like kinase type 1
AFib	Vorhofflimmern
AVNRT	atrio- ventrikuläre Reentrytachykardie
aVR/aVL/aVF	augmented Voltage rechter Arm/ linker Arm/ linker Fuß
BMPR2	bone morphogenetic protein receptor type 2
CCB	Kalzium- Kanal- Blocker
cGMP	zyklische Guanosinmonophosphat
CHD	angeborene Herzfehler/ Eisenmenger- Reaktion
CI	cardiac- index, Herzindex
CO	cardiac output, Herzminutenvolumen
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
CTD	Bindegewebserkrankungen/ Kollagenosen
CTEPH	chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie
CVP	zentralvenöser Druck
dPAP	diastolischer pulmonal- arterieller Druck
ECM	extrazelluläre Matrix
EKG	Elektrokardiogramm
ERA	Endothelin- Rezeptor- Antagonist
FC	funktionelle Klasse
HF	Herzfrequenz
HIV	humanes Immundefizienz- Virus
HPAH	hereditäre pulmonal- arterielle Hypertonie
HR	Hazard- Ratio
HRCT	High- Resolution Computertomographie
HRhSt	Herzrhythmusstörungen
HZV	Herzzeitvolumen
ICR	Interkostalraum
ILD	intestinale Lungenerkrankungen/ Lungenfibrose
IPAH	idiopathische pulmonal- arterielle Hypertonie

i.v.	intravenös
MCL	mittlere Klavicularlinie
mPAP	mittlerer pulmonal- arterieller Druck
mPAWP	mittlerer pulmonal- arterieller Verschlussdruck
MRT	Magnetresonanztomographie
NO	Stickstoffmonoxid
n	Stichprobenumfang
NYHA	New York Heart Association
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PH	pulmonale Hypertonie
PAH	pulmonal- arterielle Hypertonie
PAP	pulmonal- arterieller Druck
PAWP	pulmonal- arterieller Verschlussdruck
paO ₂ /paCO ₂	arterieller Sauerstoff-/ Kohlendioxid- Partialdruck
PCH	pulmonal- kapillare Hämangiomatose
PDE5I	Phosphodiesterase- 5- Inhibitor
p.o.	per os, orale Einnahme
PPH	primäre pulmonale Hypertonie
PVH	pulmonal- venöse Hypertonie
PVOD	pulmonale venookklusive Erkrankung
PVR	pulmonaler Gefäßwiderstand
PAWP	pulmonal- kapillarer Verschlussdruck
RAP	rechtsatrialer Druck
RBS	Reizleitungsstörung
SAS	Schlafapnoe- Syndrom
s.c.	subkutan
sPAP	systolischer pulmonal- arterieller Druck
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor
SvO ₂	zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SVT	supraventrikuläre Tachykardie
TGFβ	transforming growth factor beta
TPG	transpulmonaler Gradient
TTE	transthorakale Echokardiographie
V	Ventilationsszintigraphie
VIP	vasoaktives intestinales Peptid
WHO	World Health Organization/ Weltgesundheitsorganisation
WPW- Syndrom	Wolff- Parkinson- White- Syndrom

9.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Diagnostischer Algorithmus	8
Abbildung 2:	Therapiealgorithmus	12
Abbildung 3:	Einthoven Dreieck	13
Abbildung 4:	Goldberger Ableitung	14
Abbildung 5:	Cabrera- Kreis	14
Abbildung 6:	Brustwandableitung	15
Abbildung 7:	Einteilung der Herzrhythmusstörungen	17
Abbildung 8:	Patientenanzahl nach Ätiologie der PH	24
Abbildung 9:	Lagetyp des PH- Patientenkollektivs	25
Abbildung 10:	Vergleich der Herzrhythmusstörungen am Beispiel IPAH und PVH	29
Abbildung 11:	Beginn der Herzrhythmusstörungen um Vergleich mit Sechs- Minuten- Gehtest	30
Abbildung 12:	Überlebensfunktion allgemeines Mortalitätsrisiko bei PH	31
Abbildung 13:	Überlebensfunktion nach Ätiologie	32
Abbildung 14:	Überlebensfunktion in Abhängigkeit der P- Wellen- Dauer	33
Abbildung 15:	Überlebensfunktion nach Vorhandsein/Auftreten der Herzrhythmusstörungen	36
Abbildung 16:	Überlebensfunktion nach Vorhandensein/Auftreten von Herzrhythmusstörungen der Gruppen 1 und 4	37

9.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Formen der PH	2
Tabelle 2:	Überarbeitet Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach Nizza 2013	3
Tabelle 3:	Funktionelle WHO- Einteilung der Schweregrade der PH	4
Tabelle 4:	EKG- Parameter in Beziehung zur Ätiologie	25
Tabelle 5:	Echokardiographische Parameter des Gesamtkollektivs	27
Tabelle 6:	Daten der RHK- Untersuchung des Gesamtkollektivs	27
Tabelle 7:	Herzrhythmusstörungen in Beziehung zur Ätiologie	29
Tabelle 8:	Parameter der Echokardiographie in Bezug auf Herzrhythmusstörungen	31
Tabelle 9:	Parameter der RHK- Untersuchung in Bezug auf Herzrhythmusstörungen	31
Tabelle 10:	1-, 3- und 5- Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der PH- Klassifikation	32
Tabelle 11:	Mortalitätsrate in Beziehung zur P- Wellen- Dauer	34
Tabelle 12:	Mortalitätsrate in Beziehung zur PQ- Dauer	35
Tabelle 13:	Mortalitätsrate in Beziehung zum QRS- Komplex	35
Tabelle 14:	Mortalitätsrate in Beziehung zur QT- Dauer	35
Tabelle 15:	Mortalitätsrate in Beziehung zur QTc- Dauer	36

9.5. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ardeschir Ghofrani für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, Einblick in ein sehr interessantes Krankheitsbild erhalten zu haben.

Besonderen Dank richte ich an meine beiden Betreuer. Herrn Dr. Dirk Bandorski danke ich für die unermüdliche Hilfestellung und kritische Auseinandersetzung mit der Thematik. Herrn Dr. Henning Gall gilt mein Dank für die Einführung in das Thema, die gute klinische Zusammenarbeit und die Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung.

Dem Team der Lungenambulanz danke ich für die freundliche Zusammenarbeit. Insbesondere möchte ich mich bei Frau Susanne Wissgott für die stets herzlichen und aufbauenden Worte bedanken.

Mein weiterer Dank gilt meiner Mutter, meiner Schwester und meinen Großeltern. Ihr ward und seid immer an meiner Seite. Ohne eure Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.